

NORMALE UND ERHÖHTE
ACETALDEHYDGEHALTE IN BLUT,
GEHIRN UND LIQUOR CEREBROSPINALIS

von

Luise Maria Süß
aus
Erding

Diss. Erlangen
1904





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546206_0015

Aus dem Institut für Rechtsmedizin.

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

NORMALE UND ERHÖLTE ACETALDEHYDGEHALTE IN BLUT, GEHIRN UND LIQUOR CERE BROSPINALIS

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Luise Maria Süß

aus

Erding

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. G. Machbert
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.1984

Die Kunst des Schreibens

Seite

1. Einleitung	1
2. Die Bedeutung des Schreibens in der Schule	2
3. Die Entwicklung des Schreibens vom Kind zum Erwachsenen	3
4. Die verschiedenen Arten des Schreibens	4
5. Die Bedeutung des Schreibens für die Persönlichkeitsentwicklung	5
6. Die Bedeutung des Schreibens für die Gesellschaft	6
7. Die Bedeutung des Schreibens für die Kultur	7
8. Die Bedeutung des Schreibens für die Wissenschaft	8
9. Die Bedeutung des Schreibens für die Kunst	9
10. Die Bedeutung des Schreibens für die Politik	10
11. Die Bedeutung des Schreibens für die Religion	11
12. Die Bedeutung des Schreibens für die Philosophie	12
13. Die Bedeutung des Schreibens für die Medizin	13
14. Die Bedeutung des Schreibens für die Naturwissenschaften	14
15. Die Bedeutung des Schreibens für die Sozialwissenschaften	15
16. Die Bedeutung des Schreibens für die Wirtschaftswissenschaften	16
17. Die Bedeutung des Schreibens für die Rechtswissenschaften	17
18. Die Bedeutung des Schreibens für die Ingenieurwissenschaften	18
19. Die Bedeutung des Schreibens für die Pädagogik	19
20. Die Bedeutung des Schreibens für die Psychologie	20
21. Die Bedeutung des Schreibens für die Soziologie	21
22. Die Bedeutung des Schreibens für die Anthropologie	22
23. Die Bedeutung des Schreibens für die Ethnologie	23
24. Die Bedeutung des Schreibens für die Linguistik	24
25. Die Bedeutung des Schreibens für die Literaturwissenschaft	25
26. Die Bedeutung des Schreibens für die Musikwissenschaft	26
27. Die Bedeutung des Schreibens für die Kunstwissenschaft	27
28. Die Bedeutung des Schreibens für die Archäologie	28
29. Die Bedeutung des Schreibens für die Historiographie	29
30. Die Bedeutung des Schreibens für die Geschichtswissenschaft	30
31. Die Bedeutung des Schreibens für die Politikwissenschaft	31
32. Die Bedeutung des Schreibens für die Soziologie	32
33. Die Bedeutung des Schreibens für die Anthropologie	33
34. Die Bedeutung des Schreibens für die Ethnologie	34
35. Die Bedeutung des Schreibens für die Linguistik	35
36. Die Bedeutung des Schreibens für die Literaturwissenschaft	36
37. Die Bedeutung des Schreibens für die Musikwissenschaft	37
38. Die Bedeutung des Schreibens für die Kunstwissenschaft	38
39. Die Bedeutung des Schreibens für die Archäologie	39
40. Die Bedeutung des Schreibens für die Historiographie	40
41. Die Bedeutung des Schreibens für die Geschichtswissenschaft	41
42. Die Bedeutung des Schreibens für die Politikwissenschaft	42
43. Die Bedeutung des Schreibens für die Soziologie	43
44. Die Bedeutung des Schreibens für die Anthropologie	44
45. Die Bedeutung des Schreibens für die Ethnologie	45
46. Die Bedeutung des Schreibens für die Linguistik	46
47. Die Bedeutung des Schreibens für die Literaturwissenschaft	47
48. Die Bedeutung des Schreibens für die Musikwissenschaft	48
49. Die Bedeutung des Schreibens für die Kunstwissenschaft	49
50. Die Bedeutung des Schreibens für die Archäologie	50
51. Die Bedeutung des Schreibens für die Historiographie	51
52. Die Bedeutung des Schreibens für die Geschichtswissenschaft	52
53. Die Bedeutung des Schreibens für die Politikwissenschaft	53
54. Die Bedeutung des Schreibens für die Soziologie	54
55. Die Bedeutung des Schreibens für die Anthropologie	55
56. Die Bedeutung des Schreibens für die Ethnologie	56
57. Die Bedeutung des Schreibens für die Linguistik	57
58. Die Bedeutung des Schreibens für die Literaturwissenschaft	58
59. Die Bedeutung des Schreibens für die Musikwissenschaft	59
60. Die Bedeutung des Schreibens für die Kunstwissenschaft	60
61. Die Bedeutung des Schreibens für die Archäologie	61
62. Die Bedeutung des Schreibens für die Historiographie	62
63. Die Bedeutung des Schreibens für die Geschichtswissenschaft	63
64. Die Bedeutung des Schreibens für die Politikwissenschaft	64
65. Die Bedeutung des Schreibens für die Soziologie	65
66. Die Bedeutung des Schreibens für die Anthropologie	66
67. Die Bedeutung des Schreibens für die Ethnologie	67
68. Die Bedeutung des Schreibens für die Linguistik	68
69. Die Bedeutung des Schreibens für die Literaturwissenschaft	69
70. Die Bedeutung des Schreibens für die Musikwissenschaft	70
71. Die Bedeutung des Schreibens für die Kunstwissenschaft	71
72. Die Bedeutung des Schreibens für die Archäologie	72
73. Die Bedeutung des Schreibens für die Historiographie	73
74. Die Bedeutung des Schreibens für die Geschichtswissenschaft	74
75. Die Bedeutung des Schreibens für die Politikwissenschaft	75
76. Die Bedeutung des Schreibens für die Soziologie	76
77. Die Bedeutung des Schreibens für die Anthropologie	77
78. Die Bedeutung des Schreibens für die Ethnologie	78
79. Die Bedeutung des Schreibens für die Linguistik	79
80. Die Bedeutung des Schreibens für die Literaturwissenschaft	80
81. Die Bedeutung des Schreibens für die Musikwissenschaft	81
82. Die Bedeutung des Schreibens für die Kunstwissenschaft	82
83. Die Bedeutung des Schreibens für die Archäologie	83
84. Die Bedeutung des Schreibens für die Historiographie	84
85. Die Bedeutung des Schreibens für die Geschichtswissenschaft	85
86. Die Bedeutung des Schreibens für die Politikwissenschaft	86
87. Die Bedeutung des Schreibens für die Soziologie	87
88. Die Bedeutung des Schreibens für die Anthropologie	88
89. Die Bedeutung des Schreibens für die Ethnologie	89
90. Die Bedeutung des Schreibens für die Linguistik	90
91. Die Bedeutung des Schreibens für die Literaturwissenschaft	91
92. Die Bedeutung des Schreibens für die Musikwissenschaft	92
93. Die Bedeutung des Schreibens für die Kunstwissenschaft	93
94. Die Bedeutung des Schreibens für die Archäologie	94
95. Die Bedeutung des Schreibens für die Historiographie	95
96. Die Bedeutung des Schreibens für die Geschichtswissenschaft	96
97. Die Bedeutung des Schreibens für die Politikwissenschaft	97
98. Die Bedeutung des Schreibens für die Soziologie	98
99. Die Bedeutung des Schreibens für die Anthropologie	99
100. Die Bedeutung des Schreibens für die Ethnologie	100

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung	6
1. Das Vorkommen von Acetaldehyd im Organismus	6
2. Bildung und Metabolismus des Acetaldehyds nach oraler Gabe von Ethanol	7
3. Pharmakologische Eigenschaften und Wirkun- gen des Acetaldehyds	11
B) Problematik der Acetaldehydbestimmung in Blut und Gewebe	12
I. Bestimmung der Acetaldehydkonzentration im Blut	13
1. Acetaldehyd als flüchtige Substanz	13
2. Verteilung des Acetaldehyds im Blut auf Plasma und korpuskuläre Bestandteile	14
a) Reaktionsmechanismus	15
b) Bindung des Acetaldehyds an Erythrozyten	15
3. Konzentrationsunterschiede des Acetaldehyds innerhalb des Organismus	18
1. Abnahme der Acetaldehydkonzentration vor der Enteiweißung des Blutes	19
a) Abbau durch die Aldehyddehydrogenase	19
b) Reduktion von Acetaldehyd zu Ethanol	20
c) Abnahme des Acetaldehydspiegels als artifizielle Reaktion	22
d) Abhängigkeit vom Verdünnungsfaktor	22

2. Bildung von Acetaldehyd während der Enteiweißung	23
a) Acetaldehydbildung durch die Alkoholdehydrogenase	23
b) Nicht-enzymatische Bildung von Acetaldehyd	23
aa) Freisetzung von Acetaldehyd während der Enteiweißung	23
bb) Bildung von Acetaldehyd durch das Hyperoxid-Radikal O_2^-	24
cc) Oxidation von Ethanol durch ein Ascorbatderivat	24
c) Einfluß der enteiweißenden Reagentien	25
d) pH-Abhängigkeit	26
II. Bestimmung des Acetaldehyds im Gewebe	26
III. Bestimmung des Acetaldehyds in der Atemluft	26
IV. Methoden zur Bestimmung des Acetaldehyds	28
V. Diskussion	31
C) Normale und erhöhte Acetaldehydgehalte bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern	34
1. Mögliche Ursachen für gesteigerte Acetaldehydspiegel nach Alkoholgenuß und bei Alkoholikern	34
a) Vermehrte Bildung von Acetaldehyd	36
b) Verminderter Abbau des Acetaldehyds	39
c) Problem der Leberschädigung durch Alkoholgenuß	49

2. Untersuchungen zur Bestimmung von Acetaldehydkonzentrationen in Blut, Gehirn und Liquor cerebrospinalis nach Alkoholbelastung	56
a) Blut-Acetaldehydkonzentrationen bei Alkoholikern	56
b) Blut-Acetaldehydkonzentrationen bei Nichtalkoholikern	60
c) Blut-Acetaldehydspiegel bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern im Vergleich	62
d) Blut-Acetaldehydkonzentrationen bei Tierversuchen	81
e) Acetaldehydgehalte im Gehirn	87
f) Acetaldehydgehalte im Liquor cerebrospinalis	112
3. Diskussion	125
II. Erhöhte Acetaldehydgehalte nach Alkoholaufnahme und Antabusgabe	127
1. Disulfiram	127
a) Geschichtlicher Rückblick	127
b) Antabus in der Therapie	128
- pharmakologische Eigenschaften	128
- Problematik der Antabusgabe	131
2. Zusammenhang der Antabusreaktion mit den Blut-Acetaldehydspiegeln	135
a) Wirkungen von Disulfiram auf die Aldehyddehydrogenase	135
b) Wirkungen von Disulfiram auf die Alkoholdehydrogenase	148
3. Versuche zur Antabus-Alkoholreaktion hinsichtlich der Blut-Acetaldehydspiegel	153

4. Diskussion	170
III. Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktionen	171
1. Calciumcarbimid in der Aversionstherapie	171
2. Der Einfluß von Calciumcarbimid auf den Blut-Acetaldehydspiegel bei Ethanolgenuß	172
3. Versuche zur Bestimmung der Blut-Acetaldehydkonzentration bei der Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion	174
4. Diskussion	191
IV. Erblícher Diabetes und der Chlorpropamid-Alkohol-Flush	192
1. Chlorpropamid, ein orales Antidiabetikum	192
2. Charakteristika des Chlorpropamid-Alkohol-Flush	193
3. Zusammenhang zwischen dem Chlorpropamid-Alkohol-Flush und dem nicht-insulin-abhängigen Diabetes	194
4. Der Chlorpropamid-Alkohol-Flush und erhöhte Acetaldehydspiegel im Blut	200
5. Diskussion	206
V. Coprinus atramentarius und sein Einfluß auf den Ethanol-Metabolismus	206
1. Coprinus atramentarius: Beschreibung und Vorkommen	206
2. Coprinus atramentarius und der Ethanolgenuß	207
a) Toxische Erscheinungen nach Ethanolgenuß	207
b) Wirkungsmechanismus der Coprin-Ethanol-Interaktion	207

c) Erhöhte Acetaldehydspiegel im Blut bei der Coprin-Ethanol-Interaktion	212
3. Diskussion	217
VI. Antibiotika und ihre Interaktionen mit Ethanol	217
D) Zusammenfassung	220
E) Literaturverzeichnis	223

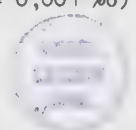
A) Einleitung

1. Das Vorkommen von Acetaldehyd im Organismus

Wenn heute von Sucht und Suchtmitteln gesprochen wird, dann meint man damit vor allem die komplexe Problematik des Rauschgiftes. Der Alkohol jedoch dürfte unter den Genußmitteln mit suchterzeugender Wirkung die weiteste Verbreitung und die größte Legitimation gefunden haben. Das Wort Alkohol stammt vom arabischen al kohol, was ursprünglich ein feines Antimonpulver (blau) zum Färben der Augenlider bezeichnete (RÖMPP-SCHURZ 1972).

Die Problematik der Alkoholsucht war und ist Gegenstand unzähliger wissenschaftlicher Abhandlungen. Es sind aber nicht nur die bemerkenswerten Eigenwirkungen des Alkohols selbst, wie sie etwa beim Alkoholrausch auftreten, sondern auch seine Interaktionen mit anderen Substanzen, vor allem mit Medikamenten, die mit unverminderter Aktualität Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen sind. Dabei gewinnt das primäre Abbauprodukt von Ethanol, der Acetaldehyd, immer mehr an Bedeutung. Er wird sogar vielfach als die Schlüsselsubstanz der Alkoholwirkung überhaupt betrachtet.

Beim Acetaldehyd handelt es sich um eine farblose, sehr flüchtige ($\text{Sp } 20,2^{\circ}\text{C}$), mit Wasser mischbare, feuergefährliche Flüssigkeit von kratzend-betäubendem, in starker Verdünnung obstähnlichem Geruch (LUDWIG-GOETZE 1969). Er entsteht endogen hauptsächlich beim Ethanolabbau nach Alkoholgenuß und tritt weiterhin beim oxidativen Abbau von Aminosäuren auf, wobei sich der Abbau von Alanin, Cystein, Glycin, Serin und Threonin zu Acetyl-Coenzym A über Pyruvat vollzieht. Sogar bei alkoholfreier Ernährung ist immer ein geringer Blutalkoholspiegel (bis $1 \mu\text{g/ml} = 0,001 \text{‰}$) im Körper nachweisbar (BUDDECKE 1977).



2. Bildung und Metabolismus des Acetaldehyds nach oraler Gabe von Ethanol

Hinsichtlich der oralen Gabe von Ethanol, auf die in dieser Arbeit der Schwerpunkt gelegt wird, soll nun die Resorption des Ethanols genauer erläutert werden:

Die Resorption von Ethanol vollzieht sich im gesamten Gastrointestinaltrakt, hauptsächlich durch eine rasche Absorption über die Mucosa der Darmschleimhaut, wobei die Aufnahme im Dünndarm am größten ist, viel geringer ist sie im Magen und im Dickdarm und minimal im Mund.

Die Konzentration der verabreichten Alkohollösung hat jedoch einen Einfluß auf die Absorption. 20 %ige wäßrige Ethanollösungen werden beispielsweise besser resorbiert als 5 oder 50 %ige (KALANT 1971). Der Grund dafür ist vermutlich ein größerer Konzentrationsgradient über die Diffusionsstrecke, wogegen Konzentrationen über 30 oder 40 % entweder eine lokale Betäubung der Schleimhaut (HIMWICH 1957) oder oberflächliche Erosionen und Blutungen hervorzurufen scheinen (KALANT 1971) und deshalb für eine schlechtere Resorption verantwortlich sein mögen.

Neben der Konzentration beeinflußt auch die Art der Begleitstoffe des alkoholischen Getränkes die Resorption. Gin wird schneller als Whisky aufgenommen, Champagner schneller als Weißwein. Mit Wasser verdünntes Ethanol zeigt die beste Resorption (KALANT 1971). Eine plausible Erklärung für diese Beobachtung wurde noch nicht gefunden.

Die Nahrungseinnahme während des Alkoholkonsums sowie Medikamente und andere Faktoren spielen auch eine Rolle (KLBEL 1956, FORSANDER 1974, KOPUN et al 1977).

Nach Diffusion durch die Darmwand wird das Ethanol über die Vena portae zur Leber transportiert, wo es teilweise bereits metabolisiert wird. Größtenteils gelangt es jedoch über die Vena cava inferior zum Herzen und erreicht schließlich über den kleinen Kreislauf das arterielle Blutsystem. Von dort verteilt es sich in die verschiedenen Organe und wird vor allem in der Leber abgebaut (KALANT 1971).

Ethanol wird zunächst zum Acetaldehyd oxidiert, entweder durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) der Leber (reversible Reaktion) oder eine H_2O_2 -abhängige Peroxidase (irreversible Reaktion) bzw. Katalase (siehe Abb. 1).

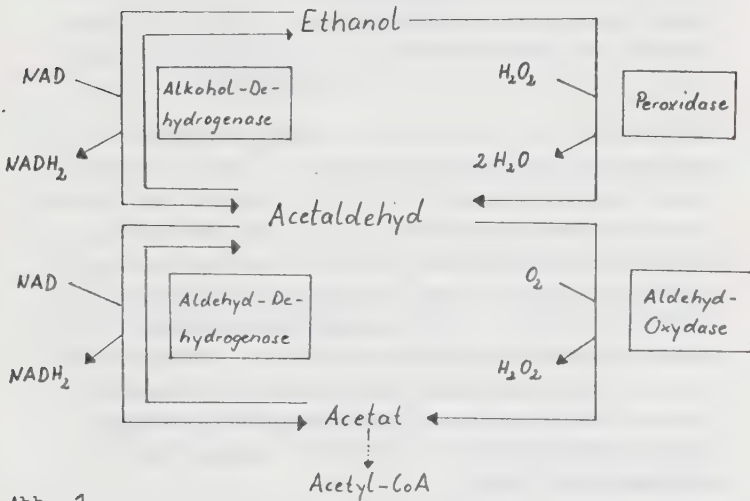


Abb. 1

Ethanolabbau in der Leber (nach BUDECKE 1977)

Daneben ist noch ein weiteres Enzymsystem, das mikrosomale Ethanol oxidierende System, kurz MEOS genannt, bekannt, das Ethanol ebenfalls abbauen kann. Es ist im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert und oxidiert außer Ethanol auch noch eine Reihe anderer Stoffe, wie z.B. viele Arzneimittel. Seine Bedeutung für den Ethanolabbau ist noch nicht genügend geklärt. Vermutlich wird von den verbleibenden 20 bis 25 % des Ethanols, die nicht von der Alkoholdehydrogenase metabolisiert werden, weit mehr als die Hälfte durch das MEOS abgebaut (LIEBER et al 1972, VESTAL et al 1977). Es soll vor allem bei höheren Blutalkoholkonzentrationen für den Ethanolabbau an Bedeutung gewinnen (HULTMAN 1974, LUNDQUIST et al 1971).

Der Acetaldehyd kann nun durch die Acetaldehyddehydrogenase (ALDH, zwei Formen sind in Leber, Niere und Magen-Darm-Trakt bekannt) und die Oxydase (Xanthin-Oxydase und Aldehydoxydase) zu Acetat abgebaut werden (v. WARTBURG et al 1971, WESTERFIELD 1961).

Die Aktivierung des Acetats zu Acetyl-Coenzym A findet in der Leber statt und hängt von der verfügbaren Menge freien Coenzym A ab. Sie bleibt gering, solange das freie Coenzym A während des Abbaus von Ethanol erniedrigt ist und führt zu einem Anstieg des Acetat-spiegels im Blut während der Ethanol-Oxidation (AMMON et al 1967, 1969). Acetyl-Coenzym A wird in verschiedenen Stoffwechselwegen weiter metabolisiert wie z.B. zu Kohlendioxid und Wasser, zu Fettsäuren, zu Steroidhormonen oder zu Ketonkörpern (BUDDÉCKE 1974, FORSANDER 1974, GAJDOS 1974, LIEBER 1976, SCHULMAN et al 1957).

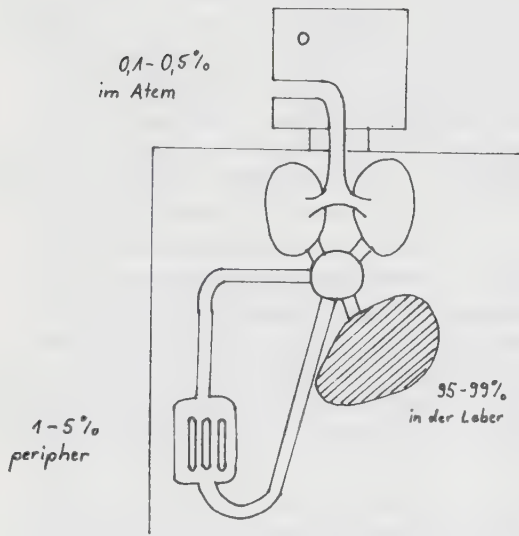


Abb. 2

Metabolismus und Elimination des Acetaldehyds
(nach FORSANDER, 1975)

3. Pharmakologische Eigenschaften und Wirkungen des Acetaldehyds

Dem Acetaldehyd wird im Zusammenhang mit der Alkoholkwirkung selbst eine Reihe pharmakologischer Wirkungen zugeschrieben. So ist bekannt, daß er Herz- und Kreislauffunktionen umfassend beeinflußt. Er wirkt direkt vasodilatatorisch und indirekt vasokonstriktorisch durch die Freisetzung von Katecholaminen. Dies führt zur Blutdrucksteigerung, zum Anstieg des venösen Rückstroms, zu erhöhter Herzfrequenz, vergrößertem Herzauswurf und kräftigerer Herzkontraktion. Erste Erscheinungen aus diesem Symptomenkomplex treten bereits bei kleinen Acetaldehydmengen auf. Umstritten sind noch Arbeitsergebnisse, die zwar eindeutig festhalten, daß die Alkoholintoxikation die Proteinsynthese im Herzen verringert, den Wirkungsmechanismus zur Entwicklung der Myopathie jedoch nicht lückenlos darstellen können (McCLOY et al 1974, NGUYEN et al 1974, EGGLE et al 1973, SCHREIBER et al 1974/75).

Acetaldehyd wirkt auf die Nebenniere im Sinne einer gesteigerten Freisetzung von Katecholaminen bzw. einer Synthese und Freisetzung der Tetrahydroisoquinolinkondensationsprodukte (SCHNEIDER 1974, RAHWAN et al 1974). Er übt sekretorische Wirkungen auf die Bauchspeicheldrüse aus und beeinflußt die Insulinsekretion (BIVENS et al 1974). Besondere Bedeutung besitzt jedoch die Wirkung des Acetaldehyds auf das zentrale und periphere Nervensystem, wobei der Bildung von Serotonin, Salsolinol, Dopamin und Norepinephrin besondere Bedeutung zugemessen wird. Nach HASSINEN et al (1974) ist der Metabolismus von Acetaldehyd auch deshalb interessant, weil das Nervengewebe eine NAD-abhängige Aldehyddehydrogenase be-

sitzt, die eine physiologische Rolle im Metabolismus von biogenen Aminen spielt, die als Neurotransmitter bekannt sind. Er weist darauf hin, daß die Affinität der Aldehyddehydrogenase für Acetaldehyd sehr groß sei. Deshalb könnten die niedrigen Konzentrationen von Acetaldehyd, die im Blut nach Ethanolgenuß gefunden werden, den Metabolismus der Nervenzelle beeinflussen, was teilweise die Wirkungen von Ethanol auf das Nervensystem erklären könnte. HASSINEN führt weiter aus, daß Enzyme, die Acetaldehyd metabolisieren, sich in Nervenendigungen befinden und Acetaldehyd in der intakten Nervenzelle eine Redoxänderung verursacht.

Damit der Acetaldehyd jedoch die ihm zugeschriebenen Wirkungen im Organismus entfalten kann, muß er auch in entsprechender Konzentration intermediär in vivo auftreten.

Auf diese Problematik soll in dieser Arbeit näher eingegangen werden.

B) Problematik der Acetaldehydbestimmung in Blut und Gewebe

Das Interesse an der Bestimmung von Acetaldehyd im Blut stieg mit der Entdeckung erhöhter Acetaldehydgehalte nach Alkoholgabe und ganz besonders in Zusammenhang mit der Antabusbehandlung.

Bald jedoch erwiesen sich die gefundenen Werte als widersprüchlich bzw. als außerordentlich niedrig oder hoch. Dieses Problem wurde zunächst auf die angewandten unterschiedlichen Bestimmungsmethoden bzw. auf Fehler bei der Bestimmung zurückgeführt. Mittlerweile haben aber die Be-

stimmungsverfahren durch enorme Verfeinerung eine sehr hohe Präzision erreicht, es finden sich aber immer noch starke Schwankungen in der Acetaldehydkonzentration bei den verschiedenen Untersuchungen. Die Ursache hierfür mag in den Besonderheiten des Stoffes Acetaldehyd selbst, seinem Verhalten in vivo und nicht zuletzt in den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden zu suchen sein.

Die Bestimmung des Acetaldehyds in Körperflüssigkeiten wie Blut und Liquor cerebrospinalis und Geweben wird durch mehrere Faktoren kompliziert.

I. Bestimmung der Acetaldehydkonzentration im Blut:

1. Acetaldehyd als flüchtige Substanz

Acetaldehyd mit seinem Siedepunkt bei $20,2^{\circ}\text{C}$ ist eine sehr flüchtige Substanz, d.h. daß mit einer Abnahme der Acetaldehydkonzentration schon während der Blutabnahme bei Raumtemperatur, im Bestimmungsansatz und während der Messung gerechnet werden muß, die zusätzlich vom Faktor Zeit gesteigert wird. DURITZ und TRUITT (1964) führten hierzu Untersuchungen durch, deren Ergebnisse Abb. 3 veranschaulicht:

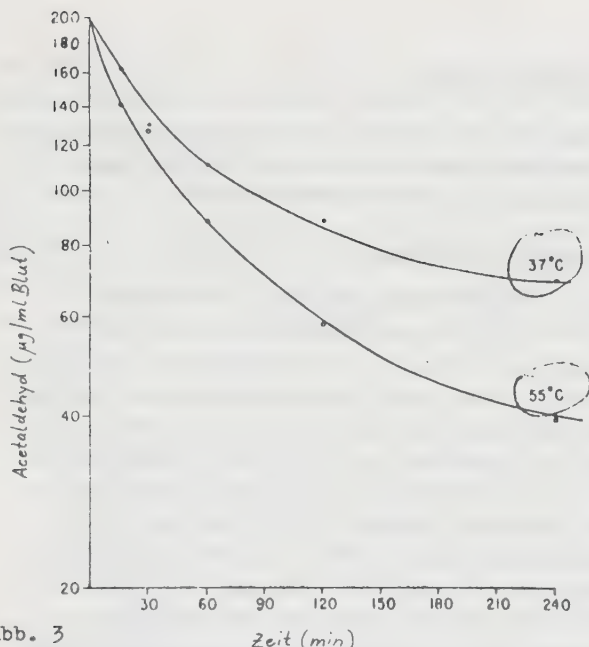


Abb. 3

Zeit (min)

Abnahme der Acetaldehydkonzentration im Blut
(inkubiert bei 37°C und 55°C)
(nach DURITZ und TRUITT 1964)

2. Verteilung des Acetaldehyds im Blut auf Plasma und korpuskuläre Bestandteile

Bei der Bestimmung der Acetaldehydgehalte im Blut fiel bald auf, daß im Vollblut andere Konzentrationen zu finden sind als im Plasma.

ERIKSSON et al (1977d) berechneten die Acetaldehydkonzentrationen im Rattenplasma in vivo auf etwa 40 % dessen im Vollblut.

Nach FREUNDT (1970) verteilt sich der Acetaldehyd zwischen Plasma und den Erythrozyten im Verhältnis von 1 : 1,2.

Als Gründe für diese ungleiche Verteilung werden folgende angenommen:

a) Reaktionsmechanismus

Acetaldehyd ist sehr reaktiv und reagiert mit Amino- und Sulfhydrylgruppen, indem er Schiff'sche Basen und Thiohemiacetate bildet (TOTTMAR 1978).

b) Bindung des Acetaldehyds an Erythrozyten

GAINES et al (1977) beobachteten bei chronischen Alkoholikern Erythrozytenveränderungen, die auf eine irreversible Bindung von Acetaldehyd an Membranproteine der Erythrozyten zurückzuführen sein sollten. Diese irreversible Bindung verfälscht demnach die gemessenen in-vivo-Werte von Acetaldehyd, besonders im Hinblick zur Gesamtmenge von Acetaldehyd, der in der Leber gebildet wird. MACHATA (1971) spricht von einer labilen Bindung. LÜBEN et al (1972) beschreiben dagegen eine thermolabile Bindung von Acetaldehyd an Erythrozyten. Sie gewinnen den Eindruck, daß bei länger aufbewahrten Serumproben mehr Acetaldehyd nachgewiesen werden kann, wobei fraglich bleibt, ob dies als Folge einer einsetzenden Hämolyse anzusehen ist, oder ob die Bindung an die Erythrozytenproteine infolge der Alterungsvorgänge gelockert wird. Die Bindung des Acetaldehyds an den Erythrozytenproteinen könnte möglicherweise auf einer reversiblen chemischen Reaktion mit seitenständigen primären Aminogruppen der Proteinketten beruhen. Von den Untersuchern wird auch eine andere Möglichkeit theoretisch in Betracht gezogen: Acetaldehyd könnte dann vermehrt aus Erythrozyten nachgewiesen werden, wenn er unter den Bedingungen der Head-Space-Inkubation (60°C) in den roten Blutkörperchen aus Ethanol entstünde. Voraussetzung hierfür wäre allerdings eine verhältnismäßig hohe Thermolabilität der entsprechenden Fermentsysteme.

Auch ERIKSSON et al (1977d) halten eine Bindung von Acetaldehyd an Erythrozyten für möglich. Sie beobachteten bei Ratten eine ungleichmäßige Verteilung von Acetaldehyd im Blut während der Ethanoloxidation. Weiterhin fiel auf, daß die Fähigkeit des Rattenblutes, Acetaldehyd in vitro zu binden, positiv mit der Hämoglobinkonzentration im Blut korreliert, wie in Abb. 4 zu sehen ist. Die berechnete maximale Bindungskapazität von 1 Molekül Hämoglobin beträgt 4 Moleküle Acetaldehyd.

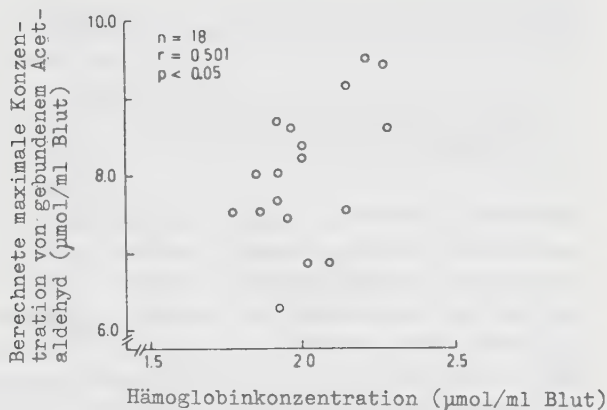


Abb. 4

Beziehung zwischen der geschätzten maximalen Acetaldehydbindungskapazität und der Hämoglobinkonzentration im Rattenblut (nach ERIKSSON et al 1977d)

Im Gegensatz dazu fand man keine bedeutende Bindung von Acetaldehyd an Erythrozyten im Menschenblut, das 2 reaktive Sulfhydrylgruppen pro Hämoglobinmolekül enthält. Es konnte weiter gezeigt werden, daß Acetaldehyd im Plasma zugunsten einer Konzentrationssteigerung in den Erythrozyten mit der Zeit abnimmt (siehe Abb. 5, ERIKSSON et al 1977d).

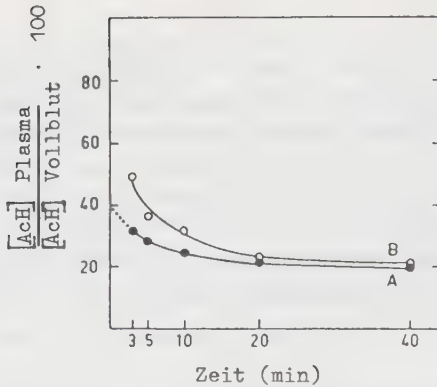


Abb. 5

Beziehung zwischen der Acetaldehydkonzentration im Plasma und im Vollblut als eine Funktion der Zeit
A: Dekapitation der Ratten nach Ethanolgabe in vivo
B: nach Zugabe von Acetaldehyd und Ethanol in vitro zum Blut der dekapitierten Ratten
Durchschnitt aus Versuchen mit 14 bzw. 15 Ratten (nach ERIKSSON et al 1977d)

WARTBURG et al (1979) beobachteten eine Bindung von Acetaldehyd an Plasmaprotein, die auch durch Perchlorsäurefällung und der folgenden Äquilibrierung mit der Gasphase (60°C, 30 Minuten lang) nicht reversibel war.

Nach STEVENS et al (1981) geht der Acetaldehyd bei physiologischer Konzentration eine Verbindung mit Hämoglobin ein, die einer extensiven Dialyse über mehrere Tage hinweg standhält. Die Anzahl dieser Verbindungen ist eine Funktion der Konzentration des Acetaldehyds und ist nach STEVENS et al (1981) auch im Hämoglobin von Alkoholikern im Vergleich zu Nichtalkoholikern bedeutend erhöht.

Die Reaktion von Acetaldehyd mit Hämoglobin A führte zu chromatographischen Varianten, von denen sich einige in die Gegend von Hämoglobin A_{1a-c} bewegten.

Eine Analyse von stabilen Acetaldehyd-Hämoglobin-Verbindungen zeigte weiter, daß Valin, Lysin und Tyrosin im Globin die Orte der Reaktion sind. Die Acetaldehyd-Aminosäure-Bereiche scheinen in unveränderter Konformation vorzuliegen.

3. Konzentrationsunterschiede des Acetaldehyds innerhalb des Organismus

Es sei hier auch auf die ungleiche Verteilung von Acetaldehyd im Organismus hingewiesen, die vor allem bei Tierexperimenten beobachtet wurde (vgl. auch das Schema von FORSANDER oben!). Die Leber ist der Hauptort der Alkoholoxidation. Über 95 % des Acetaldehyds, der in der Leber gebildet wird, wird in der Leber weiteroxidiert. Folglich wäre auch eine Bestimmung der Acetaldehydkonzentration in der Vena hepatica wünschenswert. ERIKSSON (1980) weist darauf hin, daß die arterielle Blut-Acetaldehydkonzentration bei Ratten die hepatischen Acetaldehydspiegel viel genauer wiedergibt, als es beim venösen Blut der Fall ist. Er führt dazu weiter aus, daß als Erklärung hierfür die Existenz eines aktiven extrahepatischen Acetaldehyd-Metabolismus herangezogen werden kann. Ob diese arterio-venöse-Differenz auch bei anderen Tieren gefunden werden kann, muß noch gezeigt werden.

Nach ERIKSSON (1980) nimmt die Acetaldehydkonzentration in vivo während der Ethanoloxidation von der Leber zu den extrahepatischen Geweben hin ab:

Leber > Arteriell
Blut > Venöses Blut > Liquor cerebrospinalis > Extrahepatisches Gewebe

ERIKSSON (1980) fordert deshalb, daß eine genaue Erforschung des Acetaldehyd-Metabolismus in einem Gewebe beide Messungen einschließen sollte: die Acetaldehydkonzentration, die das Gewebe erreicht und die Acetaldehydkonzentration des Gewebes selbst. Wegen der Einfachheit venöser Blutentnahme im Vergleich zur Entnahme von arteriellem Blut ist erstere die Methode der Wahl in den meisten Arbeiten. ERIKSSON fordert aber zur genauen Bestimmung der Acetaldehydkonzentration in vivo eine arterielle Blutentnahme bei künftigen Forschungen.

Beim Menschen dagegen fanden ERIKSSON et al (1980) in vivo keinen Unterschied zwischen arteriellen und venösen Acetaldehydkonzentrationen.

Sie sehen die Schwierigkeit der Acetaldehydbestimmung bzw. die Ursache der gewonnenen widersprüchlichen Werte beim Menschenblut in zwei Artefakten:

1. in der Abnahme der Acetaldehydkonzentration vor der Enteiweißung des Blutes
2. in der Bildung von Acetaldehyd während der Enteiweißung.

Zu 1.: Abnahme der Acetaldehydkonzentration vor der Enteiweißung des Blutes

Gründe für die Abnahme der Acetaldehydkonzentration können in physiologischen Abläufen gesehen werden.

a) Abbau durch die Aldehyddehydrogenase

V. Wartburg et al (1979) beobachteten, daß 30 % des Acetaldehyds, der Menschenblut zugesetzt wurde, schon innerhalb von 90 Sekunden verschwindet. Ursache ist vermutlich ein Metabolismus von Acetaldehyd durch eine Aldehyddehydrogenase (ALDH) der Erythrozyten. Tatsächlich konnte von INOUE et al (1979) eine Aldehyddehydrogenase in den Erythrozyten nachgewiesen werden. Diese Aldehyddehydrogenase läßt sich wie folgt beschreiben:

Molekulargewicht von etwa 210 000, vermutlich ein Tetramer, niedriges K_m für NAD (15 μ M) und hohe Empfindlichkeit auf Disulfiram, d.h. vermutlich nicht-kompetitive Hemmung durch Disulfiram. In den kinetischen Charakteristika und der Empfindlichkeit auf Disulfiram ähnelt die Erythrozyten-Aldehyddehydrogenase ziemlich stark der zytosolischen Aldehyddehydrogenase, die in der Leber von zahlreichen Säugetierarten gefunden werden kann.

b) Reduktion von Acetaldehyd zu Ethanol

GERSHMAN (1975) weist als mögliche Ursache für abnehmende Acetaldehydkonzentrationen auf eine Rückreaktion von Acetaldehyd zu Ethanol durch die Alkoholdehydrogenase hin. Der Umfang dieser Rückreaktion ist noch nicht genau bestimmt worden, er soll jedoch ziemlich gering, wenn nicht sogar in vivo überhaupt nicht vorhanden sein.

GERSHMAN untersuchte den Einfluß des Acetaldehyds auf die Ethanoloxidation. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 dargestellt.

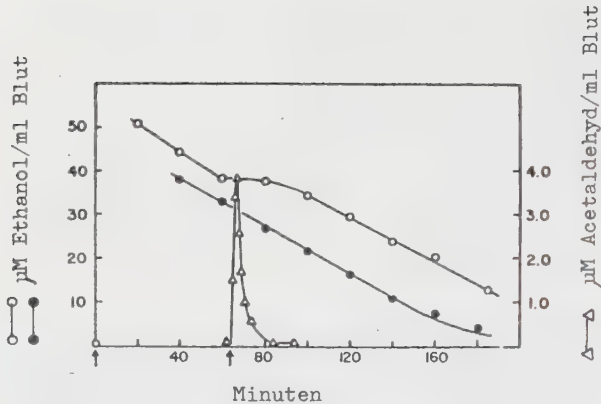


Abb. 6

Einfluß des Acetaldehyds auf die Ethanol-Oxidation (nach GERSHMAN 1975)

o-o Blut-Ethanolkonzentration bei Mäusen nach Injektion von 0,17 mmol Acetaldehyd

●-● Blut-Ethanolkonzentration bei Mäusen nach Injektion von 0,0017 mmol Acetaldehyd

Δ-Δ Blut-Acetaldehydkonzentration bei Mäusen nach Injektion von 0,17 mmol Acetaldehyd

Die beobachtete Nichtlinearität der Clearance-Kurven hat ihre Ursachen möglicherweise mit in einer einfachen Reduktion des injizierten Acetaldehyds zu Ethanol. Dies läßt vermuten, daß bei hohem Blut-Acetaldehydspiegel eine Reduktion von Acetaldehyd zu Ethanol eintritt. Sogar während der Ethanoloxidation kann ein bedeutender Betrag von Acetaldehyd in Ethanol umgewandelt werden. Eine bestimmte Menge von Acetaldehyd wird auch unter eher physiologischen Bedingungen reduziert. Die Rate der Acetaldehydreduktion unter physiologischen Bedingungen soll mindestens 2 % der Ethanoloxidation betragen.

c) Abnahme des Acetaldehydspiegels als artifizielle Reaktion

ERIKSSON (1980) hält die rasche Abnahme des Acetaldehydspiegels für eine artifizielle Reaktion, die nur während der Initialphase der Blutentnahme auftritt. Der Vorgang konnte jedoch nicht simuliert werden, wenn Acetaldehyd und Ethanol oder Acetaldehyd alleine zu frischem venösem Menschenblut (nach 5-10 Minuten) bei 37°C gegeben wurden.

Es konnte dabei, wie bereits erwähnt, auch kein bedeutender Unterschied zwischen arteriellen und venösen Blut-Acetaldehydkonzentrationen gefunden werden. Der Acetaldehydspiegel nahm jedoch in venösem Blut bedeutend schneller ab als im arteriellen Blut, was die früher beobachtete arterio-venöse Differenz erklären könnte.

ERIKSSON (1980) sieht in der Acetaldehyd-Metabolisierung keine Erklärung für die Abnahme der Acetaldehydkonzentration. Die Acetaldehydbindung ist seiner Meinung nach die beste Erklärung für das Verschwinden von Acetaldehyd während der Blutentnahme. Diese Bindung erfolge vermutlich an ein aktives Protein und sei stark genug, daß gebundener Acetaldehyd auch während der Enteiweißung nicht freigesetzt werden könnte. Acetaldehyd werde daher in vivo reversibel an dieses Protein gebunden, eine irreversible Bindung erfolge zum Zeitpunkt der Punktion.

d) Abhängigkeit vom Verdünnungsfaktor

Ebenso wurde eine Abhängigkeit der Acetaldehydkonzentration vom Verdünnungsfaktor der Probe beobachtet (ERIKSSON 1980).

zu 2.: Bildung von Acetaldehyd während der Enteiweißung
Bei anderen Untersuchungen fand man jedoch auch eine
Zunahme der Acetaldehydkonzentration.

a) Acetaldehydbildung durch die Alkoholdehydrogenase
Hauptsächlich während der Enteiweißung beobachtete
man eine Acetaldehydbildung, die mit steigender
Ethanolkonzentration in der Probe zunahm, wogegen
die Acetaldehydbildung bei steigender Verdünnung
abnahm (KLEIN und KORCIS 1958, SIPPEL 1973). Die
Autoren gehen davon aus, daß der Acetaldehyd dabei
enzymatisch durch die Alkoholdehydrogenase gebildet
wird bei Anwesenheit von Ethanol.

b) Nicht-enzymatische Bildung von Acetaldehyd
Bei bzw. nach Enteiweißung wird jedoch immer noch
eine Acetaldehydbildung beobachtet, die nicht unbe-
dingt enzymatischen Ursprungs sein muß.

aa) Freisetzung von Acetaldehyd während der Enteiweißung
STOWELL et al (1977) beobachteten, daß die Hauptmenge
des nicht enzymatisch gebildeten Acetaldehyds während
der Enteiweißung entsteht und nicht während der lan-
gen Inkubation vor der Head-Space-Analyse.
Eine Möglichkeit für diese Acetaldehydbildung wäre in
der Freisetzung von an Proteinen gebundenem Acetalde-
hyd während der Enteiweißung zu sehen. V. WARTBURG et al
(1979) weisen jedoch schon (oben) darauf hin, daß die
Bindung von Acetaldehyd an Plasmaprotein nicht rever-
sibel ist durch Perchlorsäurefällung und der folgen-
den Äquilibrierung mit der Gasphase bei 60°C 30 Minuten
lang. Eine Freisetzung von gebundenem Acetaldehyd er-
scheint daher als sehr fraglich.

bb) Bildung von Acetaldehyd durch das Hyperoxid-Radikal $O_2^{\cdot -}$
WINTERBURN et al (1976) sehen als Ursache der nicht-enzymatischen Bildung von Acetaldehyd das Hyperoxid-Radikal $O_2^{\cdot -}$: Während der Oxidation von Oxi-Hämoglobin zu Met-Hämoglobin wird das Hyperoxid-Radikal $O_2^{\cdot -}$ produziert. Wenn dieses Radikal in zunehmendem Maße während der Oxidation von Oxi-Hämoglobin als Ergebnis der Enteiweißung entsteht, dann kann es für die Bildung von Acetaldehyd aus Ethanol verantwortlich sein. Dagegen spricht jedoch die Beobachtung von NISHIKIMI et al (1972): In Experimenten, bei denen Ethanol zu einem Hyperoxid-bildendem System hinzugefügt wurde, konnten sie keinen bestimmbaren Acetaldehyd finden.

cc) Oxidation von Ethanol durch ein Ascorbatderivat

Eine andere Theorie hinsichtlich der artefaktischen Bildung von Acetaldehyd ist die Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd in biologischen Extrakten durch ein Ascorbatderivat.

SIPPEL (1973) beobachtete eine nicht-enzymatische Ethanoloxidation in frisch mit Perchlorsäure gefälltem Blut und in Gewebshomogenaten. Die gleiche Reaktion läuft in Ascorbinsäure, aber nicht in Lösungen von Dehydroascorbinsäure ab, wie Tab. 1 zu entnehmen ist. Hydrogenperoxid ist völlig inaktiv als direkt oxidierend wirkendes Agens in der Abwesenheit der Ascorbinsäure. Ein Semidehydroascorbat-peroxy-Radikal wurde hypothetisch als Elektronenakzeptor der Reaktion angenommen.

	pH	CuSO ₄ (10 ⁻⁶ M)	Acetaldehyd konzentration (10 ⁻⁶ M)
Ascorbinsäure (0,5 mM)	5	10	55
	7	10	15
	5	--	72
Dehydro- ascorbinsäure (0,5 mM)	5	10	0
	7	10	0
	5	--	0
Ascorbinsäure (0,25 mM)	5	10	28
	7	10	4
Dehydro- ascorbinsäure (0,25 mM)			

Tab. 1

Ethanoloxidation in Lösungen mit Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure (nach SIPPEL 1973)

Die Ethanolkonzentration betrug in den Proben etwa 20 mM.

Die Lösungen wurden 15 Minuten lang bei 65°C inkubiert.

c) Einfluß der enteweißenden Reagentien

Es wird vermutet, daß mehr als 90 % des Acetaldehyds, der während der Bestimmung von Ethanol-enthaltendem menschlichen Blut entsteht, aus Reaktionen stammt, die dann ablaufen, wenn Blutzellen mit enteweißenden Reagentien behandelt werden (ERIKSSON und SIPPEL 1977d). Hämolysiertes Blut ist für die Acetaldehydbestimmung bei gleichzeitiger Anwesenheit von Ethanol nicht geeignet, da eine erhebliche spontane Bildung von Acetaldehyd abläuft, nämlich etwa 200 (0,46 %) nmol/ml Blut in 15 Minuten mit 10 mM Ethanol bei Versuchen mit Ratten (ERIKSSON, SIPPEL 1977d).

d) pH-Abhängigkeit

Die Acetaldehydproduktion im Versuchsansatz ist auch pH-abhängig (SIPPEL 1973). Das Minimum liegt etwa bei $\text{pH} = 1$, das Maximum bei $\text{pH} = 5$.

II. Bestimmung des Acetaldehyds im Gewebe

Die Bestimmung von Acetaldehyd in den Geweben erfolgt nach vorhergehender Zerkleinerung und Homogenisierung analog der im Blut. Die dort angesprochene Problematik trifft auch hier zu.

III. Acetaldehydbestimmung in der Atemluft

Eine andere Möglichkeit der Acetaldehydbestimmung bietet sich über die Atemluft an. Ethanol wird in der Atemluft üblicherweise als Indikator der Blut-Ethanolkonzentration gemessen. Der Acetaldehyd kann als Produkt der Ethanoloxidation ebenfalls in der Atemluft nachgewiesen werden. Folglich vermuteten FREUND und O'HOLLAREN (1965) sowie FUKUI (1969), daß der Atem-Acetaldehyd den Blut-Acetaldehyd widerspiegeln könnte. Die Bestimmung des Atem-Acetaldehyds wurde von ZEINER et al (1979) zur Verfolgung der Blut-Acetaldehydkonzentration herangezogen.

Ob der Atem-Acetaldehyd den Blut-Acetaldehyd tatsächlich wiedergibt, ist jedoch noch nicht genau geklärt, wäre aber sehr interessant wegen des geringen labor-technischen Aufwandes im Vergleich zu Blutbestimmungen.

STOWELL et al (1980a) untersuchten die Beziehung zwischen dem Atem-Acetaldehyd und dem Blut-Acetaldehyd bei Probanden, die 1,2 g Ethanol/kg Körpergewicht erhielten. STOWELL et al folgern, daß der Atem-Acetaldehyd den arteriellen Acetaldehyd bei einer Blut/Atem-Vertei-

lungsrates des Acetaldehyds von 190 reflektiert. Das erkläre auch den gefundenen Unterschied zwischen Atem-Acetaldehyd und Blut-Acetaldehyd, der im venösen Blut bestimmt wurde.

COUCHMAN und CROW (1980) befassen sich ebenfalls mit Atem-Acetaldehydspiegeln nach Ethanolgenuß. Sie führen dazu aus, daß unklar ist, ob der Acetaldehydgehalt des Speichels und der schleimigen Auskleidung des Respirationstraktes der gleiche ist, wie im arteriellen Lungenblut, mit dem die Alveolarluft im Gleichgewicht steht. In Versuchen kommt es zu einer raschen Gleichgewichtseinstellung zwischen Gas- und Flüssigkeitsphase. Es besteht auch die Möglichkeit, daß die Acetaldehydkonzentration im Lungengewebe zu hoch ist wegen einer lokalen Oxidation des Ethanols. Wenn die Acetaldehydkonzentration im gesamten Respirationstrakt relativ gleich wäre, dann könnte davon ausgegangen werden, daß die Atemkonzentrationen jene im Blut widerspiegeln. Die Acetaldehydspiegel, die in dieser Untersuchung bestimmt wurden, entsprechen jenen im pulmonalen Blut in einer Spanne von 1,0 bis 7,0 $\mu\text{mol/Liter}$, wenn das Verteilungsverhältnis Blut/Luft 190 beträgt, wie STOWELL et al (1980a) beschreiben.

Auch PIKKARAINEN et al (1980) können nach Alkoholgabe Acetaldehyd in der Atemluft nachweisen. Es wurde jedoch festgestellt, daß das Verhältnis Acetaldehyd/Ethanol im Totraum höher ist als in der Alveolarluft (endexpiratorisch). Dies läßt auf eine Bildung von Acetaldehyd in den Luftwegen schließen. Um dies zu erforschen, ließ man 5 Probanden mit 10 ml Salzlösung oder mit 5 mM Ethanol den Mund spülen. Diese Spülungen mit Ethanol führten zu einer Acetaldehydbildung von $5,1 \pm 1,3 \text{ nmol/ml/min}$, wogegen keine mit Salzlösung beobachtet wurde. Salzlösungen, die mit Ethanol

inkubiert wurden, produzierten ebenfalls Acetaldehyd. Diese Reaktion konnte durch Kochen oder durch Mikrofiltration der Spülungen verhindert werden, was darauf schließen läßt, daß sie durch Enzyme von Mikroorganismen im Oropharynx hervorgerufen werden. Es wurde festgestellt, daß wenigstens ein Teil des Atem-Acetaldehyds im oberen Respirationstrakt gebildet wird, höchstwahrscheinlich durch die mikrobiologische Flora. Es wurde weiterhin die Möglichkeit einer pulmonalen Produktion von Acetaldehyd untersucht. In Lungen-Schnitten von Ratten konnte eine Bildung von $1,32 \pm 0,19$ nmol Acetaldehyd/g Lungengewebe (Naßgewicht)/Minute nachgewiesen werden. Wegen der möglichen Bildung von Acetaldehyd durch das Lungengewebe vermag daher sogar der endexpiratorische Acetaldehydgehalt die Blut-Acetaldehydkonzentration nicht genau wiederzugeben.

Wie obige Untersuchungen zeigen, ist die Bestimmung von Acetaldehyd im Blut über die Atemluft, wie es im Falle des Ethanol's seit längerem bereits Routine ist, noch nicht Laboralltag. Die genannten Unklarheiten bedürfen noch einer eingehenden Untersuchung.

IV. Methoden zur Bestimmung des Acetaldehyds

Im folgenden sollen nun verschiedene Methoden zur Bestimmung des Acetaldehyds in Körperflüssigkeiten und Geweben erläutert werden.

Eine der ältesten Methoden zur Bestimmung von Acetaldehyd ist die Oxidation von Acetaldehyd zu Essigsäure durch die Nessler'sche Lösung, die Freisetzung von metallischem Quecksilber kombiniert mit Jodid und die Titration des überschüssigen Jodids.

Ein anderes Grundprinzip war die Titration von Salzsäure, die bei der Bildung von Acetaldoxim aus Hydroxylaminhydrochlorid freigesetzt wird.

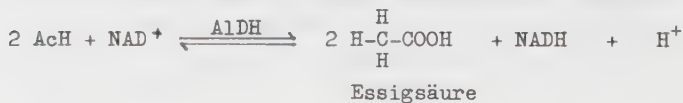
Die Bisulfit-Bindungskraft entweder direkt oder durch Konjunktion mit Silberoxidbehandlung wurde auch verwendet.

Diese Methoden mangelten jedoch nicht nur an Spezifität, sondern auch an Empfindlichkeit. Es waren große Probemengen für die Bestimmung in biologischen Proben erforderlich.

STOTZ (1943) beschrieb eine colorimetrische Bestimmung von Acetaldehyd im Blut.

Dabei destillierte er ein Wolframsäurefiltrat von Blut oder Gewebe in einer einfachen Glaseinheit und sammelte den Acetaldehyd in einer Bisulfit-Lösung. Die Bestimmung von Acetaldehyd erfolgte durch die p-Hydroxybiphenyl-Farbreaktion. Eine Acetaldehydmenge von 0,2 - 2,0 γ g/ml des Destillates konnte mit einer Genauigkeit von $\pm 2\%$ gemessen werden.

BURBRIDGE et al stellten 1950 eine spectrophotometrische Bestimmung von Acetaldehyd vor. Von LUNDQUIST wurde jedoch die Spezifität dieser Methode in Frage gestellt. Er schlug 1957 ein Verfahren zur enzymatischen Bestimmung von Acetaldehyd im Blut vor. Dazu wird das frisch entnommene Blut sofort gekühlt (4°C), zentrifugiert, enteiweißt und der Acetaldehyd im Überstand mit Hefe-Aldehyddehydrogenase bestimmt. Der untere Grenzwert der Bestimmung lag bei 0,1 μg Acetaldehyd/ml, der wegen der geringen Abnahme von NADH bei großer optischer Dichte nicht unterschritten werden konnte:



Unter den gewählten analytischen Bedingungen reagiert eine Anzahl von Aldehyden. Die Spezifität ist deshalb auch nicht sehr groß. Bei großer Ethanolkonzentration im Ansatz wurde eine Störung des Gleichgewichtes hinsichtlich der Bildung von Acetaldehyd beobachtet, was zu Ungenauigkeiten führt.

Auch KLEIN und KORZIS (1958) bestimmten den Acetaldehyd im Blut enzymatisch. Sie fanden, daß Ethanol die Einstellung des Gleichgewichtes hinsichtlich der Bildung von Acetaldehyd selbst bei letaler Dosis nicht stört. Es ergaben sich jedoch Probleme hinsichtlich der Enzympräparation, der Enzymstabilität und der Verunreinigung des Enzyms mit Laktat- und Malat-Dehydrogenase.

CASIER und POLET (1958) führten die Bestimmung von radioaktivem Acetaldehyd ein. Dabei kann radioaktiv markierter Acetaldehyd in Gegenwart von radioaktiv markiertem Ethanol bestimmt werden. Das Prinzip beruht dabei auf der enzymatischen Bildung oder Umsetzung von Acetaldehyd über die Alkoholdehydrogenase oder die Aldehyddehydrogenase und der photometrischen Messung von NAD bzw. NADH.

BERNT und BERGMAYER (1974) bestimmten die Acetaldehydkonzentration enzymatisch mit der Alkoholdehydrogenase.



wobei der NADH-Verbrauch, gemessen an der Extinktionsänderung bei 340 nm (334, 366 nm) der Acetaldehydmenge proportional ist.

Heute wird die Acetaldehydkonzentration hauptsächlich gaschromatographisch bestimmt (DURITZ und TRUITT 1964, MENDENHALL et al 1980, ERIKSSON et al 1977a, ANTHONY et al 1980). Die größten Schwierigkeiten, die damit jedoch noch nicht überwunden werden konnten, sind das

artefizielle Verschwinden von Acetaldehyd, seine artefizielle Bildung bei der Enteiweißung, der Einfluß der Inkubationstemperatur und die mögliche Bindung der Metaboliten an die Säulen.

MIZOI et al (1979) bestimmten den Acetaldehyd im Plasma über die Gaschromatographie. Diese Tendenz zeigt auch die Bestimmung von "freiem" Acetaldehyd im Plasma, die von PIKKARAINEN et al (1979) vorgeschlagen wird. Dabei wird die Fällung von Protein durch sofortige Zentrifugierung der Blutprobe vermieden. Die Messung von Acetaldehyd im dadurch gewonnenen Plasma erfolgt mit der Head-Space-Methode.

V. Diskussion

Die Bestimmung von Acetaldehyd in biologischen Proben wird also durch eine Vielzahl von Bildungs- und Abbaureaktionen kompliziert, die mit den geläufigen Methoden verbunden sind. Auf die Abhängigkeit der Blut-Acetaldehydkonzentration von der Entnahmestelle und die damit verbundenen Konsequenzen hinsichtlich der Interpretation des gefundenen Wertes sei besonders hingewiesen.

Es soll im folgenden zusammenfassend ein Überblick über die verschiedenen Verbesserungsmöglichkeiten bei der Bestimmung der Acetaldehydkonzentration gegeben werden:

SIPPEL (1973) schlug vor, Thioharnstoff zu verwenden, um eine Ethanol-induzierte Bildung von Acetaldehyd speziell hinsichtlich der Perchlorsäure-Methode zu hemmen. Wie sich jedoch bald herausstellte, wird die Acetaldehydbildung während der Enteiweißung durch Thioharnstoff nicht verhindert und bleibt weiterhin

ein Hauptproblem bei der Blut-Acetaldehydbestimmung. Die Abnahme der Acetaldehydkonzentration während der Bestimmung beruht auf einer speziellen Bindung und/oder dem Metabolismus des Acetaldehyds. Dieses Problem tritt ganz besonders bei Blutproben des Menschen auf und es wird daher empfohlen, diese so rasch wie möglich zu enteiweißen (weniger als 5 Sekunden) und entsprechend zu verdünnen (10-fach oder mehr entsprechend einem Verlust von weniger als 10 % Acetaldehyd).

STOWELL et al (1979) schlagen die Stabilisierung von Acetaldehyd im Blut mit Semicarbacid vor. Dabei reagiert Acetaldehyd mit Semicarbacid zu seinem Semicarbacon. Durch Säurehydrolyse (z.B. mit Perchlorsäure) wird Acetaldehyd wieder freigesetzt. Mit dieser Methode soll eine größere Empfindlichkeit auf Acetaldehyd erzielt werden. Außerdem sollte die damit verbundene geringere Verdünnung die Ethanol-Interferenz verringern.

Durch diese Methode kann nach ERIKSSON (1980) die spontane Bildung von Acetaldehyd vernachlässigt werden. Sie beträgt weniger als $2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$.

ERIKSSON (1980) weist auch auf eine Modifizierung der Semicarbacidmethode hin. Dabei wird das biologische Material mit 0,1M Salzsäure in einem geschlossenen Erlenmeyerkolben versetzt. Der Kolben ist mit einer Semicarbacidauffangvorrichtung verbunden. Dieses Verfahren ist jedoch für den Laboralltag noch nicht praktikabel. Es befindet sich außerdem auch ein modifiziertes Head-Space-Verfahren in Erprobung, bei dem eine Blutprobe direkt auf eine mit Natriumfluorid imprägnierte Papierscheibe gegeben wird (ERIKSSON 1980).

V. WARTBURG et al (1979) schlagen zur Inhibition der Aldehyddehydrogenase, d.h. zur Inhibition des Metabolismus der Aldehyddehydrogenase, folgende Substanzen vor: Disulfiram, Calciumcarbimid, 4-Nitroacetophenon, Chloralhydrat. Von allen getesteten Hemmstoffen der Aldehyddehydrogenase erschien 50 mM Chloralhydrat als am wirksamsten. Die Fällung des Plasmas ist aber wegen der Bindung von Acetaldehyd an Plasmaprotein trotzdem notwendig.

Eine Abtrennung der Blutzellen ist erforderlich, da die Acetaldehydbildung überwiegend in den Erythrozyten abläuft und die artefaktische Acetaldehydbildung im Blutplasma vernachlässigt werden kann (weniger 1 μ M).

Dies führt zu dem Vorschlag, vor der Head-Space-Analyse, bzw. vor der enzymatischen Bestimmung eine Zentrifugation durchzuführen und nur noch das Plasma zur Analyse heranzuziehen. Der danach im Plasma noch vorhandene Acetaldehyd repräsentiert jedoch aus den oben genannten Gründen nicht die gesamte, tatsächlich in vivo vorhandene Acetaldehydkonzentration.

Auch das empfohlene Hämolyseverfahren erweist sich nach ERIKSSON und SIPPEL (1977a) als nicht ideal: Hämolysiertes menschliches Blut ist für die Acetaldehydbestimmung bei gleichzeitiger Anwesenheit von Ethanol nicht geeignet, da eine große spontane Bildung von Acetaldehyd auftritt.

Nach ERIKSSON (1980) ist auch die Atem-Acetaldehydbestimmung, die wegen der Schwierigkeiten bei den Blut-Acetaldehydbestimmungen vorgeschlagen wurde, wahrscheinlich keine Antwort auf die komplexen Fragen, die bei der Erforschung des Acetaldehydmetabolismus in vivo auftreten.

Generell wird bei der Bestimmung des Blut-Acetaldehydgehaltes das Mitführen einer Eichkurve empfohlen. Blutverdünnung, Temperatur und die Ethanolkonzentration, die Hauptfaktoren für die artefizielle Bildung von Acetaldehyd, werden damit weitgehend in ihren Auswirkungen entschärft.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Head-Space-Methode und die enzymatische Bestimmung zur Zeit die erfolversprechendsten Methoden darstellen.

C) Normale und erhöhte Acetaldehydgehalte bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern

1. Mögliche Ursachen für gesteigerte Acetaldehydspiegel nach Alkoholgenuß und bei Alkoholikern

FREUND und O'HOLLAREN (1965) haben als eine der ersten davon berichtet, daß Alkoholiker im Vergleich zu Nichtalkoholikern einen erhöhten Blut-Acetaldehydspiegel nach Alkoholgenuß aufweisen.

Welche Bedeutung gesteigerten Acetaldehydkonzentrationen hinsichtlich der Alkoholsucht zugemessen wird, wird in der Frage "Alkoholismus oder Acetaldehydismus" klar, einer Kernfrage in vielen neueren wissenschaftlichen Arbeiten.

Acetaldehyd gewinnt als Hauptabbauprodukt der Ethanoloxidation (wie auch oben erwähnt) immer mehr an Bedeutung, da er immer häufiger in Beziehung gesetzt wird zu den toxischen Wirkungen des Ethanols. So wird z.B. vom Acetaldehyd angenommen, daß er die Entwicklung der Alkoholabhängigkeit positiv beeinflusst (DAVIS

und WALSH 1970; TRUITT und WALSH 1971; ORTIZ et al 1974), zur Pathogenese des Leberschadens beiträgt (CEDERBAUM et al 1974a) und u.a. eine Herzschädigung forciert (SCHREIBER 1974). GRIFFITHS et al (1974) beobachteten bei Versuchen mit Mäusen, denen Acetaldehyd gegeben wurde, daß Acetaldehyd eine kürzere jedoch intensivere Wirkung hervorruft als Ethanol. STOWELL et al (1979) fanden aber keine erhöhten Acetaldehydspiegel nach Alkoholintoxikation. Sie führten weiterhin aus, daß erhöhte Acetaldehydspiegel nur in Verbindung mit klinischen Abnormitäten gefunden werden könnten, ansonsten seien die Blut-Acetaldehydspiegel sehr niedrig und der Blut-Acetaldehyd spiele daher eine geringere Rolle in der Wirkung von Ethanol, als oft vermutet wird.

Hinsichtlich dieser Widersprüche soll im folgenden auf verschiedene Untersuchungen über Acetaldehydkonzentrationen in Verbindung mit dem Alkoholgenuß eingegangen werden.

Primär stellt sich die Frage, wie sich nach Ethanolgenuß die vielfach beschriebenen erhöhten Acetaldehydspiegel (s. unten) im Körper bilden könnten.

Grundsätzlich bieten sich folgende Möglichkeiten an:

a) Vermehrte Bildung von Acetaldehyd durch:

- Alkoholdehydrogenase (ADH)
- Katalase
- mitochondriales Ethanol oxidierendes System (MEOS)

b) Verminderten Abbau des Acetaldehyds durch:

- Verhältnis NADH/NAD
- Aldehyddehydrogenase

c) Problem der Leberschädigung durch Alkoholgenuß

zu a):

HALD und JACOBSEN (1948) weisen darauf hin, daß die Aktivität der Alkoholdehydrogenase durch große wiederholte Mengen von Ethanol gesteigert werden kann. V. WARTBURG et al (1965) berichten von einer gesteigerten Oxidationsaktivität einer atypischen Alkoholdehydrogenase in vitro.

Zudem machte BURIS (1979) eine interessante Beobachtung hinsichtlich dieses Problems, d.h. hinsichtlich der Alkoholdehydrogenase beim Alkoholiker: Bei beginnendem gewohnheitsmäßigen Alkoholgenuß sollte es zu einer Steigerung der Ethanolverträglichkeit kommen und beim chronischen Alkoholismus wiederum zu einem Verlust der Alkoholtoleranz durch eine Abnahme der Alkoholdehydrogenasekonzentration. Die Veränderungen der Enzymkonzentrationen, die bei Leberfunktionsstörungen bei Alkoholikern auftreten, sollen eine wichtige Rolle bei der Abnahme der Alkoholtoleranz im späteren Stadium des chronischen Alkoholismus spielen. BURIS führt dazu weiter aus, daß die Leberveränderungen durch Alkoholgenuß nicht durch Leberfunktionsteste festzustellen seien, sondern nur durch den Verlust der Alkoholdehydrogenase-Enzymaktivität. Er machte folgende Untersuchungen: Die Alkoholdehydrogenase-Isoenzyme (die menschliche Alkoholdehydrogenase wird von 3 Genen bestimmt: ADH_1 , ADH_2 und ADH_3 , wobei sich die Alkoholdehydrogenase-Isoenzymfraktion im Laufe der Entwicklung verändert) wurden im Serum von Patienten bestimmt, die einer Entziehungskur unterzogen wurden. In ihrem Untersuchungsmaterial fehlten zu Beginn der Therapie mehrere Untereinheiten der Alkoholdehydrogenase. Bei fortgeschrittener Behandlung entwickelten sich mehr Untereinheiten und am Ende der Entziehungskur waren in einem großen Patientenkollektiv wieder die

normalen Untereinheiten, bzw. Isoenzymeinheiten zu finden. Bei einigen Patienten wurden atypische Isoenzyme zu Beginn der Kur gefunden, die auch am Ende der Behandlung vorhanden waren. BURIS postuliert eine normale Enzymgewöhnung, da die atypischen Untereinheiten bei jenen Alkoholikern bestimmt wurden, die seit längerer Zeit trinken (7 - 10 Jahre). Die atypischen Untereinheiten haben eine gesteigerte Substratspezifität, so daß ihre Bildung im Serum von Alkoholikern augenscheinlich ist.

BURIS interpretiert die Abwesenheit einiger Isoenzymuntereinheiten am Ende der Behandlung als Zeichen eines bleibenden Leberschadens. Der Verlust der Alkoholdehydrogenase-Aktivität und die Abwesenheit einiger Isoenzymuntereinheiten beim Alkoholiker sind wohl auf eine latente Leberstörung zurückzuführen.

Eine Steigerung des Acetaldehydspiegels durch eine Aktivitätszunahme der Alkoholdehydrogenase bei erhöhtem Alkoholkonsum erscheint folglich als unwahrscheinlich.

Die Katalase könnte auch für eine gesteigerte Ethanoloxidation und damit für erhöhte Acetaldehydspiegel verantwortlich sein. Ihre Kapazität ist durch die sehr geringe Fähigkeit der Leber, H_2O_2 zu bilden, aber begrenzt. H_2O_2 entsteht beim weiteren Abbau des Acetaldehyds durch die Oxidase. Bei niedrigen H_2O_2 -Konzentrationen bildet H_2O_2 mit der Katalase einen instabilen Komplex. Bei höheren Konzentrationen kann Ethanol dann zu Acetaldehyd oxidiert werden (v. WARTBURG und SCHÜRCH 1971).

Bei gesteigerter Ethanolzufuhr wurde jedoch in vielen Arbeiten von einer Steigerung des Acetaldehydgehaltes berichtet und nie von einer Abnahme unter die Normalwerte (s. unten). Aus der daraus resultierenden verminderten Bildung von H_2O_2 kann eine Aktivitätssteigerung der Katalase bei gesteigerter Ethanolzufuhr daher

ausgeschlossen werden.

Ein weiteres Enzymsystem, das für einen gesteigerten Ethanolabbau in Frage kommt, ist das mikrosomale Ethanol oxidierende System (MEOS), das im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert ist und außerdem eine Reihe anderer Verbindungen wie etwa Medikamente, oxidiert. Etwa 20 bis 25 % des nicht von der Alkoholdehydrogenase abgebauten Ethanols sollen durch das MEOS oxidiert werden, wobei es vor allem bei höheren Ethanolgehalten an Bedeutung zunimmt (HULTMANN 1974, LUNDQUIST et al 1971).

Nach längerer Ethanolgabe konnte in Tierversuchen eine beachtliche Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums beobachtet werden (LIEBER et al 1975). Die damit verbundene Funktionszunahme könnte als Adaptation des MEOS an die gesteigerte Ethanolzufuhr betrachtet werden. Dadurch könnte die schnellere Abbaugeschwindigkeit von Ethanol bei Alkoholikern ohne Leberschaden und die erhöhte Toleranz vieler Trinker gegenüber Arzneimitteln, insbesondere Sedativa, erklärt werden (LIEBER et al 1970, CARULLI et al 1971, SIEGENTHALER 1976). Auch GORDON et al 1980 und TESCHKE et al 1977 beschreiben eine gesteigerte Aktivität des MEOS nach chronischem Alkoholgenuß und die damit verbundene erhöhte Ethanoloxidation.

Nach LIEBER et al (1975) bleibt jedoch unklar, ob die zunehmende Alkoholverträglichkeit nicht doch auf eine Aktivierung der Alkoholdehydrogenase zurückzuführen ist.

MEZEY et al 1971 führten hinsichtlich dieses Problems folgende Untersuchung durch: Die Menge der Ethanol-Elimination aus dem Blut und die Aktivität der hepatischen Ethanol-oxidierenden Enzyme wurden bei 25 männlichen Alkoholikern während der Ethanolzufuhr und in

der Hälfte der Gruppe während des Entzuges bestimmt. Während der Alkoholbelastung war dabei die Ethanol-Elimination aus dem Serum und die Aktivität des MEOS erhöht. Dagegen gab es keine Erhöhung der Aktivität der Alkoholdehydrogenase. In wiederholten Studien, durchgeführt mit 12 Patienten (unterteilt in 3 Gruppen mit je 4 Probanden) nach 7, 14 und 21 Tagen Entzugszeit, nahm die mittlere Ethanol-Elimination im Serum zu normalen Werten hin innerhalb von 7 Tagen ab, während die Aktivität des MEOS innerhalb von 21 Tagen des Ethanolentzuges nicht bedeutend abnahm. Diese Beobachtungen lassen MEZEY et al (1971) darauf schließen, daß die Zunahme der Aktivität des MEOS zur gesteigerten Ethanol-Clearance bei Alkoholikern beitragen mag, diese jedoch nicht völlig erklärt.

zu b):

Erhöhte Acetaldehydkonzentrationen könnten auch durch einen verminderten Abbau des Acetaldehyds zustande kommen.

ERIKSSON (1977b) untersuchte diese Problematik bei Versuchen mit Ratten: Er fand dabei, daß das mitochondriale freie NADH/NAD^+ -Redoxverhältnis negativ mit den hepatischen Acetaldehydspiegeln bei niedrigeren Ethanolkonzentrationen ($< 25 - 30 \text{ mM}$) und positiv bei höheren Ethanolkonzentrationen ($> 25 - 30 \text{ mM}$) korreliert. Die negative Korrelation reflektiere entweder die Acetaldehydoxidation, d.h. eine höhere Acetaldehydoxidation verursacht einen niedrigeren Acetaldehydspiegel und ein höheres Redoxpotential, oder die Ethanoloxidationsrate, d.h. ein höheres Redoxverhältnis könnte die Ethanoloxidation bremsen und entsprechend auch die Menge des vom Ethanol stammenden Acetaldehyds senken. Die positive Korrelation

läßt ERIKSSON (1977b) auf einen direkt regulatorischen Effekt des mitochondrialen Redox-Zustandes auf die Acetaldehydoxidation schließen.

In der gleichen Arbeit wurde aber beobachtet, daß die Rattenart, mit dem höheren Acetaldehydgehalt das niedrigere mitochondriale Redoxpotential aufwies und umgekehrt. ERIKSSON (1977b) folgert daraus, daß das Verhältnis von freiem NADH/NAD^+ in den Mitochondrien normalerweise kein Regulator der Acetaldehydoxidation sei, sondern den Umfang dieser Reaktion reflektiere. Auch ERIKSSON (1973) und LINDORS et al (1975) konstatieren, daß bei normalem Ethanolmetabolismus in vivo der mitochondriale Redoxzustand die Acetaldehydoxidation eher reflektiert als reguliert.

Daß die Acetaldehydoxidation bedeutend zu einer Zunahme im Redoxpotential beitragen kann, wurde daraus geschlossen, daß das zytosolische NADH/NAD^+ -Verhältnis höher ist in Tieren mit induzierter zytosolischer Aldehyddehydrogenase-Aktivität während der Ethanoloxidation als in Arten ohne induzierter Enzymaktivität. Die negative Beziehung zwischen dem mitochondrialen Redoxpotential und dem Acetaldehyd kann auch erklärt werden durch ein höheres Redoxpotential, hervorgerufen durch eine schnellere Acetaldehydoxidation (was zu einem niedrigeren Acetaldehydspiegel führt). Diese Beziehung mag auch durch die Ethanoloxidation erklärt werden, welche vermutlich von der mitochondrialen NADH -Reoxidation reguliert wird.

Folglich mag in einer Situation mit einer langsameren Reoxidation von NADH das mitochondriale freie $\text{NADH}/\text{freies NAD}^+$ -Verhältnis höher und die Ethanoloxidationsrate (=Acetaldehydbildungsrate) geringer sein als in einer Situation mit einer schnelleren mitochondrialen NADH -Oxidation.

Wenn das so ist, dann kann das mitochondriale Redoxpotential trotzdem ein Regulator der mitochondrialen Acetaldehydoxidation sein, wenn der Acetaldehyd stärker durch die Ethanoloxidationsrate reguliert wird als durch die Acetaldehydoxidationsrate. Die Möglichkeit, daß das mitochondriale Redoxpotential die hepatische Acetaldehydoxidation reguliert, wird unterstützt durch die positive Beziehung zwischen Acetaldehyd und der 3-Hydroxybutyrat/Acetoacetat-Beziehung bei hohen Ethanolkonzentrationen (>25 mM) (vgl. Abb. 7).

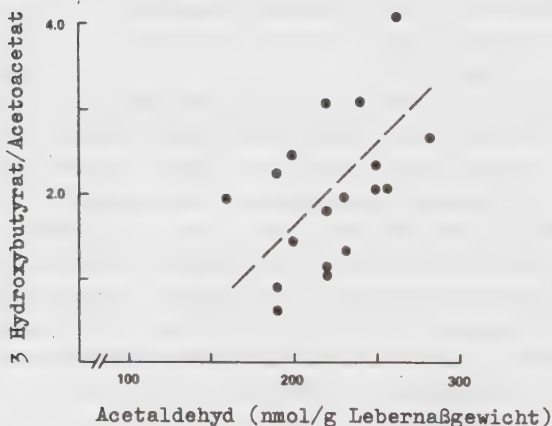


Abb. 7

Beziehung zwischen der Acetaldehydkonzentration in der Leber und dem 3-Hydroxybutyrat/Acetoacetat-Verhältnis bei hohen Ethanolkonzentrationen ($>25 - 30$ mM) (nach ERIKSSON 1977b)

Diese positive Beziehung könnte erklärt werden entweder durch eine verminderte Bedeutung der Regulation durch die Ethanoloxidationsrate oder eine zunehmende Bedeutung der Regulation durch die Acetaldehydoxidationsrate oder durch beide. Wenn die Acetaldehydoxidationskapazität sich der Sättigung nähert, könnte das Verhältnis freies NADH/NAD^+ der wichtigste Regulator der Acetaldehydoxidation werden. Der Einfluß des Redoxpotentials wurde bei Perfusionsexperimenten unterstrichen, wo eine gesteigerte Rate der mitochondrialen NADH-Reoxidation die Acetaldehydoxidation mehr steigerte als die entsprechende Ethanoloxidation. Daneben wird jedoch immer mehr ein direkt regulatorischer Einfluß der Aldehyddehydrogenase-Aktivität auf die Acetaldehydkonzentration betont (ERIKSSON 1977b). Untersuchungen von ERIKSSON (1977b) zur Untermauerung dieser Ergebnisse sind jedoch weniger eindeutig (vgl. Abb. 8).

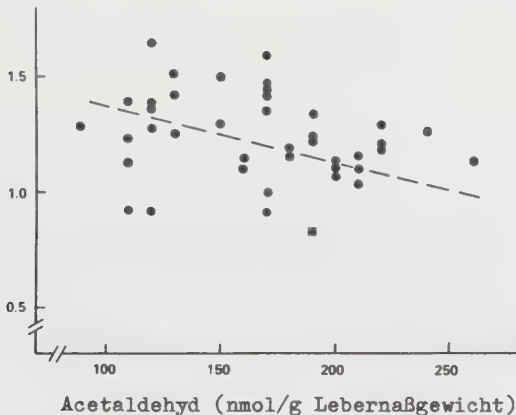


Abb. 8

Beziehung zwischen der Acetaldehydkonzentration in der Leber und der Aldehyddehydrogenaseaktivität bei weiblichen Ratten (nach ERIKSSON 1977b)

JENKINS und PETERS (1980) fanden, daß die Aldehyddehydrogenase-Aktivität bei nicht-zirrhotischen Alkoholikern beachtlich niedriger ist als bei Kontrollpersonen, und zwar ist die zytosolische Komponente der Aldehyddehydrogenase in der Leberzelle selektiv erniedrigt (Abb. 9, 10). Dieses Isoenzym spielt die wichtigere Rolle bei der Acetaldehydoxidation im Menschen, es hat eine größere Substrataffinität, ist aktiver bei physiologischem pH und wird durch Disulfiram stärker gehemmt.

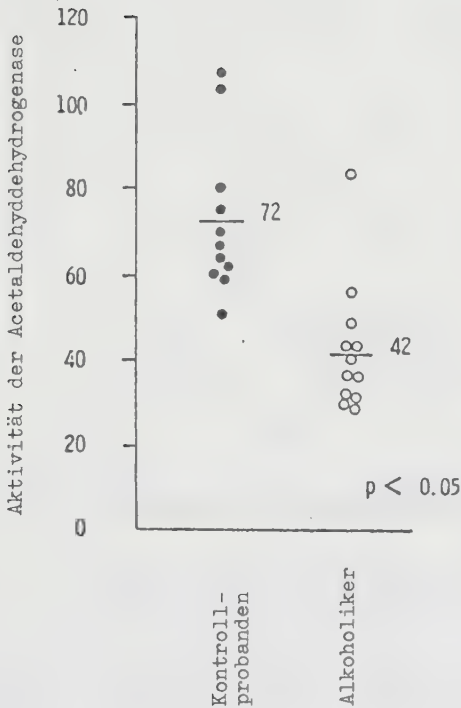


Abb. 9

Aktivität der Acetaldehyddehydrogenase nach bioptischer Entnahme von Leberproben bei Kontrollprobanden und nicht-zirrhotischen Alkoholikern (nach JENKINS und PETERS 1980)

Die Ergebnisse sind als mUnits Enzymaktivität/mg Protein ausgedrückt. 1 mUnit entspricht dem Metabolismus von 1 nmol Acetaldehyd pro Minute.

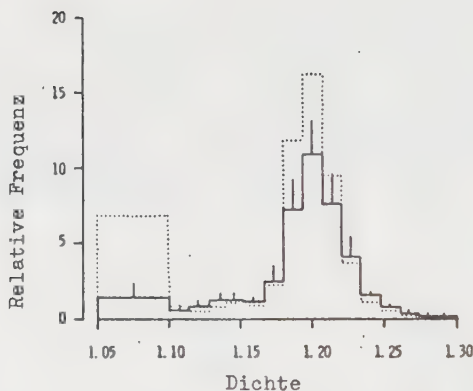


Abb. 10

Relative Frequenzdichte von Histogrammen für die Acetaldehyddehydrogenase (nach JENKINS und PETERS 1980)

(.....) Leberhomogenate von Kontrollprobanden (5)
(-----) Leberhomogenate von Alkoholikern (5)

Die Erniedrigung dieser zytosolischen Komponente wird von JENKINS und PETERS (1980) als primärer Defekt bei Alkoholikern gedeutet und mag demgemäß auf einen genetischen Aspekt des Alkoholismus hinweisen.

Eine genetische Abhängigkeit der Alkoholverträglichkeit wird diskutiert. Man beobachtete bei Trinkversuchen (siehe unten), daß Gesichtsfusch und andere Symptome der Alkoholintoxikation gleichzeitig mit erhöhten Blut-Acetaldehydspiegeln sowie verminderter Aldehyddehydrogenase-Aktivität auftreten. Aus diesem Grund wurde die Aldehyddehydrogenase genauer untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß die menschliche Aldehyd-

dehydrogenase in der Leber aus zwei Hauptisozymen besteht mit einem niedrigen K_m (Aldehyddehydrogenase I) und einem hohen K_m für Acetaldehyd (Aldehyddehydrogenase II) (GREENFIELD, PIETRUSZKO 1977, HARADA et al 1980a).

Die Aldehyddehydrogenase von Japanern zeigt Polymorphismus: 50 % der Japaner haben kein low- k_m -Enzym und dies könnte die Ursache für eine erhöhte Acetaldehydkonzentration im Blut nach Ethanolgenuß sein (GOEDDE et al 1979, HARADA et al 1980c, HARADA et al 1980b, AGARWAL et al 1981).

Die Bestimmung der Aldehyddehydrogenase-Isozyme erfolgte in Haarwurzeln. Es zeigte sich, daß 43 % der untersuchten Japaner kein Aldehyddehydrogenase I-Isozym hatten.

In dieser Studie konnte eine direkte Beziehung zwischen Individuen mit fehlender Aldehyddehydrogenase I und einem unnormalen Acetaldehyd-Metabolismus gezeigt werden.

Vermutlich wird die Aldehyddehydrogenase I durch einen unabhängigen einfachen Locus ($ALDH_1$) kontrolliert, welcher aus zwei Allelen, $ALDH_1^+$, das ein bestimmbares Enzym produziert, und $ALDH_1^-$, das kein bestimmbares Enzym produziert, besteht.

Genotypen auf Locus $ALDH_1$, die normale und fehlende Phänotypen repräsentieren, können als $ALDH_1^+/ALDH_1^+$ oder $ALDH_1^+/ALDH_1^-$ bzw. $ALDH_1^-/ALDH_1^-$ ausgedrückt werden.

Personen, die den Genotyp $ALDH_1^-/ALDH_1^-$ besitzen, zeigen hohe Spiegel von Acetaldehyd im Blut und Flush-Symptome nach Alkoholgenuß, gemäß ihrer Unfähigkeit, Acetaldehyd schnell und effektiv in der Abwesenheit des low- k_m -Enzyms zu metabolisieren.

Es ist jedoch noch unklar, ob die Flush-Symptome durch eine direkte Reaktion von Acetaldehyd oder durch die Katecholamine (Epinephrin und Norepinephrin), die durch erhöhte Acetaldehydblutspiegel gebildet werden könnten, hervorgerufen werden.

Ein genetischer Aspekt hinsichtlich der Alkoholverträglichkeit bzw. hinsichtlich des Alkoholismus wird auch von SCHUCKIT und RAYSES diskutiert (siehe unten).

Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht auch, daß es verschiedene Arten von Ratten und Mäusen gibt, bei denen freiwilliger Alkoholkonsum negativ mit der Höhe des Blut-Acetaldehydspiegels korreliert. Z.B. haben DBA/2-Mäuse, die Wasser dem Ethanol als Getränk vorziehen, nach Ethanolbelastung einen höheren Blut-Acetaldehydspiegel als die C57B1/6-Mäuse, die Ethanol vorziehen (vgl. auch ERIKSSON 1973).

GUERRI et al 1976 beobachteten eine schnelle Inaktivierung von Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase durch niedrige Konzentrationen von Acetaldehyd. GUERRI et al (1980) untersuchten den Einfluß von Acetaldehyd auf die Leber-Aldehyddehydrogenase der Ratte (Abb. 11).

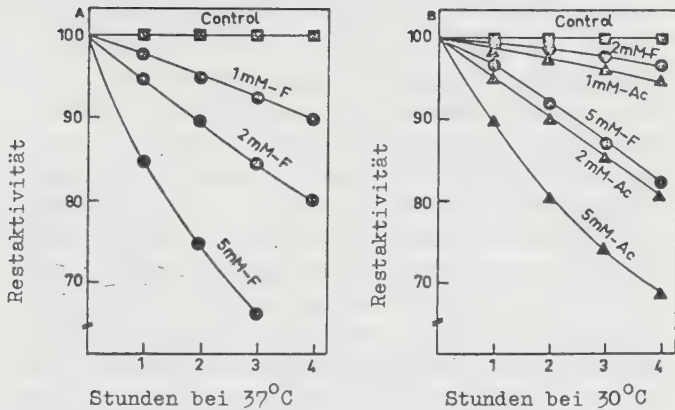


Abb. 11

Einfluß von Formaldehyd auf die Alkoholdehydrogenase der Pferdeleber (A) und von Acetaldehyd auf die Aldehyddehydrogenase der Rattenleber (B) (nach GUERRI et al 1976)

Jeder Versuchsansatz enthielt 1 ml, 0,25 M Natriumphosphat (pH 7,2) und Formaldehyd oder Acetaldehyd (A) 720 µg Pferdeleberalkoholdehydrogenase pro Ansatz (B) 10 mg Rattenleberaldehyddehydrogenase pro Ansatz. Es wurden zu den verschiedenen Zeiten Proben von 10 bis 50 µl untersucht.

F = Formaldehyd

Ac = Acetaldehyd

Es zeigte sich dabei, daß die Aldehyddehydrogenase durch steigende Acetaldehydkonzentrationen zunehmend gehemmt werden konnte.

TOTTMAR et al (1974) fanden, daß das mitochondriale low- k_m -Enzym der wichtigste Regulator des Acetaldehyd-Metabolismus sei. Dieses Enzym solle vermutlich für mindestens 80 bis 90 % der Acetaldehydoxidation während des Ethanol-Metabolismus verantwortlich sein, obwohl es nur 20 bis 30 % der gesamten Aldehyddehydrogenase-Aktivität der Leber ausmacht.

Einen anderen Aspekt bringen GARCIN et al (1979). Sie zeigten anhand von Versuchen mit Ratten, daß die Konzentration der Hyperoxiddismutase bei chronischem Alkoholismus zunimmt. Sie vermuten, daß die hochtoxischen Hyperoxidionen während des chronischen Alkoholismus zunehmen könnten. Die Versuche weisen weiter darauf hin, daß chronische Intoxikation mit Ethanol in Leber und Gehirn eine bedeutende Zunahme des zytosolischen Hyperoxiddismutasespiegels bewirken kann, wogegen der Gesamtspiegel unverändert bleibt. Dabei nimmt die Alkoholdehydrogenase-Aktivität ab und die Aldehyddehydrogenase-Aktivität steigt in der Leber. Alkoholdehydrogenase- und Aldehyddehydrogenase-Aktivität im Gehirn bleiben jedoch unverändert. Es wird von GARCIN et al (1979) angenommen, daß diese Änderungen wenigstens teilweise auf die zunehmende Produktion von hochtoxischen oxidierend wirkenden Radikalen, wie die Hyperoxiddismutase, zurückzuführen sind, die während der chronischen Exposition zu Ethanol entstehen.

zu c):

Erhöhte Acetaldehydkonzentrationen im Blut könnten jedoch auch eine Begleiterscheinung einer zunehmenden Leberschädigung darstellen, wie sie vor allem bei Alkoholikern vorliegt. Eine der in den letzten Jahren am häufigsten zitierten Arbeiten ist die von

KORSTEN et al (1975).

KORSTEN et al (1975) beobachteten eine Plateaubildung in der Acetaldehydkurve nach Ethanolbelastung bzw. bei steigender Ethanolkonzentration im Blut (Abb. 12, Abb. 13).

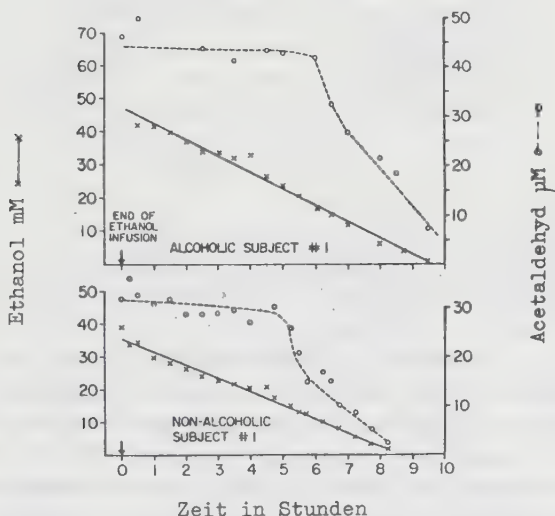


Abb. 12

Blut-Acetaldehyd- und Ethanolspiegel nach Alkoholinfusion (i.v.) bei einem Alkoholiker und einem Nichtalkoholiker (nach KORSTEN et al 1975)

Der Plateau-Acetaldehydspiegel des Alkoholikers liegt höher als der des Nichtalkoholikers. Bei beiden sinkt jedoch die Acetaldehydkonzentration bei einer Ethanolkonzentration von 18 - 20 mM stark ab.

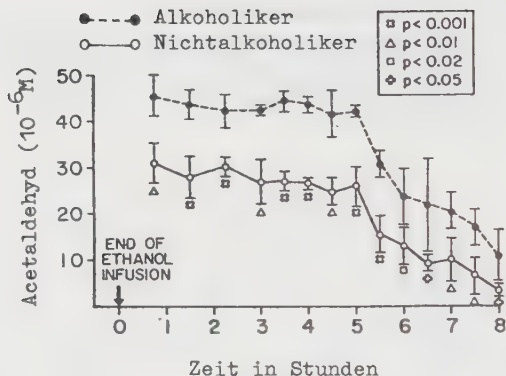


Abb. 13

Vergleich der Acetaldehydspiegel im Blut von Alkoholikern und Nichtalkoholikern nach intravenöser Gabe von Ethanol (nach KORSTEN et al 1975)

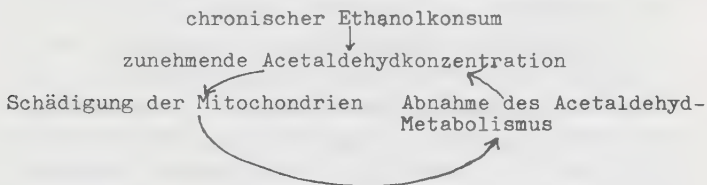
Nach den Ausführungen von KORSTEN et al (1975) ist die Basis für die beobachtete Beziehung zwischen Ethanol und Acetaldehyd nicht definitiv bekannt. Eine mögliche Ursache dieser Beziehung könnte in der Mitwirkung eines oxidativen Weges gesehen werden, der mit der Alkoholdehydrogenase nichts zu tun hat. Wenn vorausgesetzt wird, daß während der Plateauperiode des Acetaldehyds die Produktion und Elimination von Acetaldehyd konstant sind, dann folgt, daß entweder verminderte Produktion oder zunehmender Abbau den Rückgang von Acetaldehydspiegeln bei mittleren Ethanolkonzentrationen von 24 mM erklären könnten. Da eine plötzliche Zunahme des Abbaus unwahrscheinlich (MARJANEN 1972, TOTTMAR et al 1973) und die Exkretion von Acetaldehyd minimal ist (FORSANDER 1975),

müßte die Produktion von Acetaldehyd abgenommen haben. Die Acetaldehydproduktion durch die Alkoholdehydrogenase ist vermutlich unverändert, da dieses System bei der vorhandenen Ethanolkonzentration während der Plateaubildung des Acetaldehyds voll gesättigt ist (REYNIER 1969, LUNDQUIST und WOLTERS 1958). Auf der anderen Seite würde das MEOS, das einen k_m zwischen 8 und 9 mM hat, entsättigt werden und seine Aktivität würde bei diesen Ethanolspiegeln abnehmen. Eine zunehmende Alkohol-Clearance wurde von KORSTEN et al (1975) bei Alkoholikern nicht gefunden. Sie schließen daher aus dem höheren Acetaldehydspiegel auf einen verminderten Katabolismus von Acetaldehyd, der vermutlich auf einen alkoholinduzierten Leberschaden zurückzuführen ist. Tatsächlich werden frühe strukturelle und funktionelle Änderung der Leberzelle durch Alkohol induziert. Da diese Änderungen primär das Mitochondrium betreffen, ist es möglich, daß eine gestörte Acetaldehyddehydrogenierung (welche hauptsächlich intramitochondrial abläuft) die Acetaldehyd-Clearance verzögert und in höheren Acetaldehydkonzentrationen seinen Ausdruck findet. REED et al (1976) nehmen eine andere Erklärung für die beobachtete Plateaubildung an: Eine höhere Ethanol-Metabolisierung könnte zu einer höheren Gleichgewichtskonzentration von Acetaldehyd führen, da die Acetaldehydoxidation einer Kinetik 1. Ordnung folgt. Diese Kombination von schnellerer Ethanol-Elimination und erhöhtem Acetaldehydplateau unterscheidet sich von den Ergebnissen von KORSTEN et al (1975) bei Alkoholikern, bei denen die Acetaldehydoxidation vermutlich aufgrund einer biochemischen Schädigung der Lebermitochondrien verschlechtert ist.

LIEBER et al (1975) ziehen ebenfalls eine zunehmende Schädigung der Lebermitochondrien bei chronischem Alkoholismus in Betracht. Sie beobachteten weiterhin eine Abnahme der Acetaldehyddehydrogenierung bei intakten Mitochondrien von mit Ethanol gefütterten Ratten trotz einer Zunahme der enzymatischen Aktivität nach der Zerstörung der mitochondrialen Membran. Daraus folgt, daß die Acetaldehyddehydrogenierung, die hauptsächlich intramitochondrial abläuft (GRUNNET 1973, MARJANEN 1972) und die Reoxidation des Cofaktors NADH zu NAD (was die Alkoholdehydrogenase-katalysierte Ethanoloxidation begrenzt und teilweise von der mitochondrialen Unversehrtheit abhängt) bei chronischem Alkoholkonsum wahrscheinlich entkoppelt sind. Die defekte Acetaldehyddehydrogenierung dämpft die Acetaldehyd-Clearance. Die daraus resultierende erhöhte Acetaldehydkonzentration forciert wiederum die funktionelle Zerstörung der Mitochondrien durch Reduktion der Aktivität verschiedener Shuttles hinsichtlich der Bereitstellung von reduzierten Äquivalenten (CEDERBAUM et al 1974a). Auf der anderen Seite mag die Alkoholdehydrogenase-katalysierte Ethanoloxidation durch den Mangel, NAD durch den gewöhnlichen intramitochondrialen Weg zu reoxidieren, gehemmt sein (was zugleich die Plateaubildung im Diagramm von KORSTEN et al 1975 erklären könnte).

LIEBER et al (1975) führen weiter aus, daß die Induktion eines nicht Alkoholdehydrogenase-abhängigen Weges kompensatorisch wirken könnte. Tatsächlich würde eine solche Induktion erklären, warum in anderen Studien die Ethanol-Clearance bei Alkoholikern entweder gleich oder schneller verläuft, als bei Nichtalkoholikern (MEZEY und TOBON 1971) und als Ursache einer größeren Produktion des toxischen

Metaboliten Acetaldehyd so zu einem Teufelskreis führt. LIEBER (1976) betrachtet einen Alkoholiker selbst als Opfer eines Teufelskreises: Alkohol schädigt die Mitochondrien, der Abbau von Acetaldehyd zu Acetat ist gestört, Acetaldehyd selbst wiederum verschlechtert seinen eigenen Metabolismus durch weitere Mitochondrienschädigung. Dadurch akkumuliert noch mehr Acetaldehyd und führt zu weiterem Leberschaden. Gleichzeitig steigt jedoch der ins Blut ausgeschleuste Acetaldehyd. Folgende Darstellung versucht daher die Abhängigkeit von chronischem Ethanolkonsum, erhöhten Acetaldehydspiegeln und fortschreitender Leberschädigung zu verdeutlichen:



Auch HASUMURA (1975) faßt eine mögliche Verschlechterung des Acetaldehyd-Metabolismus als Erklärung für gesteigerte Acetaldehydspiegel nach Ethanolbelastung von Alkoholikern ins Auge und vermutet bei chronischem Alkoholgenuß auch eine verminderte Fähigkeit der Lebermitochondrien, reduziertes NAD zu reoxidieren. Dagegen betrachtet er die Ethanol-Abbauraten bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern unter Alkoholbelastung als unverändert.

HASUMURA verglich deshalb den Einfluß von chronischen Ethanolgaben hinsichtlich der Kapazität der intakten Mitochondrien, Acetaldehyd zu oxidieren und hinsichtlich der Aktivität der Aldehyddehydrogenase in ver-

letzten Mitochondrien.

Er fand dabei, daß chronischer Ethanolkonsum in einer bedeutenden Reduzierung des Acetaldehyd-Metabolismus in gesunden Lebermitochondrien der Ratte resultiert. Ursache ist demnach die verminderte Fähigkeit der Mitochondrien, NADH zu reoxidieren bei mit Ethanol gefütterten Tieren, da fortgesetzter Ethanolgenuß den energieübertragenden Schritt der mitochondrialen Atmungskette hemmt. Der begrenzende Schritt des Acetaldehyd-Metabolismus ist demnach diese mangelnde Reoxidation von NADH und nicht eine Beeinträchtigung der Aktivität der Aldehyddehydrogenase. Die neueste Beobachtung, daß 2,4-Dinitrophenol, ein Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung in Mitochondrien, den Acetaldehyd-Metabolismus perfundierter Rattenleber beschleunigt, unterstützt den von HASUMURA vorgeschlagenen Mechanismus. Der verminderte Acetaldehyd-Metabolismus, der in Ratten beobachtet wird, denen kontinuierlich über einen längeren Zeitraum Ethanol verfüttert wird, mag zu einer Akkumulation von Acetaldehyd in der Leber wie auch im Blut führen, wenn die Produktion von Acetaldehyd unverändert ist oder sogar steigt.

Hinsichtlich der genannten Problematik soll in dieser Arbeit nun auf Untersuchungen zur Bestimmung der Acetaldehydgehalte in Blut, Gehirn und Liquor cerebrospinalis im folgenden näher eingegangen werden.

2. Untersuchungen zur Bestimmung von Acetaldehyd-
konzentrationen in Blut, Gehirn und Liquor
cerebrospinalis nach Alkoholbelastung

a) Blut-Acetaldehydkonzentrationen bei Alkoholikern:

MAJCHROWICZ und MENDELSON (1970) untersuchten 15 erwachsene Alkoholiker (Freiwillige) vor, während und nach einer 10 bis 15 Tage langen Periode experimentell erzeugter Alkoholintoxikation auf ihren Blut-Acetaldehydgehalt. Sie gewannen dabei Blut-Acetaldehydkonzentrationen von $2,5 \cdot 10^{-5} \text{M}$ bis $3,41 \cdot 10^{-5} \text{M}$ und $9,09 \cdot 10^{-6} \text{M}$ bis $1,82 \cdot 10^{-5} \text{M}$ bei Blut-Ethanolkonzentrationen von $2,17 \cdot 10^{-4}$ bis $8,89 \cdot 10^{-2} \text{M}$ nach Konsum von Bourbon oder Korn: Die Ergebnisse sind in Abb. 14 graphisch dargestellt.

Es wurde in keiner Phase der Studie eine Dosis- oder Dosis/Zeit-Abhängigkeit zwischen der Blut-Ethanolkonzentration und der Blut-Acetaldehydkonzentration beobachtet. Die Bestimmungen wurden gaschromatographisch durch eine Modifikation des Verfahrens nach ROACH und CREAVEN (1968) durchgeführt.

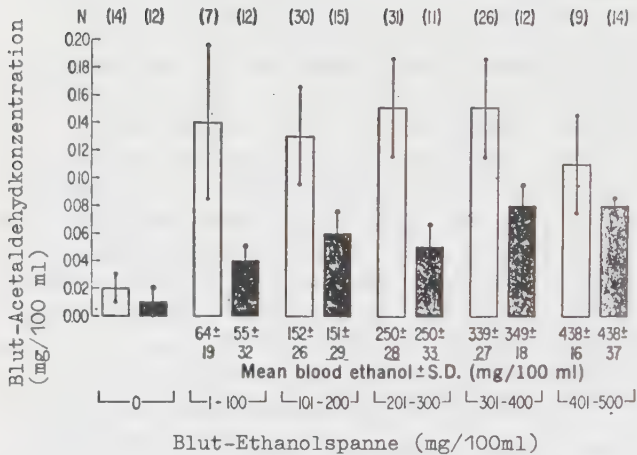


Abb. 14

Die Blut-Acetaldehydkonzentration als Funktion der Blut-Ethanolwerte (nach MAJCHROWICZ und MENDELSON 1970)

weiße Säulen: Bourbon, 100 Proben
 schraffierte Säulen: 50%-iger Korn (U.S.P.)
 N = Anzahl der Probanden

Die gaschromatographischen Bestimmungen des Blut-Acetaldehydspiegels durch COLLINS et al (1975) brachten Werte von $9,09 \cdot 10^{-6} \text{M}$ bis $5 \cdot 10^{-5} \text{M}$ bei Alkoholikern (aber sonst gesunden Probanden) nach Alkoholgabe. Während des Entzuges wurden bei Alkoholikern sogar Konzentrationen bis $2,04 \cdot 10^{-4} \text{M}$ gefunden (COLLINS 1975).

RAWAT (1977) untersuchte männliche und weibliche Alkoholiker auf ihre Acetaldehydkonzentrationen im Blut. Ihr Alter betrug im Mittel 42 Jahre (17 - 58 Jahre), wobei das durchschnittliche Alter, bei dem sie zu

Trinken angefangen hatten, etwa auf 21 Jahre datiert werden konnte. Es wurden Gruppen zu je 6 Personen gebildet. Nach 18 bis 24 Stunden Nahrungskarenz erhielten 4 Gruppen oral 0,78 g Ethanol/kg Körpergewicht in 20 %iger Verdünnung. Nach 30 Minuten erfolgte die erste Blutentnahme. Die Bestimmung des Blut-Acetaldehyds wurde nach ROACH und CREAVEN (1968) durchgeführt.

Es wurde daneben auch der Einfluß von Fructose und anderen Substanzen auf den Acetaldehydabbau beim Menschen untersucht. Die gemessenen Werte für die Blut-acetaldehydkonzentrationen sind Tab. 2 zu entnehmen.

Blut-Acetaldehydkonzentration ($10^{-6}M$)
(nach Rawat et al 1977)

Behandlung	0 min	30 min	60 min	zugef. Subst.	90 min	120 min
Ethanol	$2,0 \pm 0,1$ (10)	$76,2 \pm 9,0$ (10)	$66,7 \pm 7,0$ (10)	Fructose	$58,7 \pm 5$ (10)	$53,7 \pm 5$ (10)
"	$1,8 \pm 0,1$ (7)	$72,3 \pm 7,0$ (7)	$66,8 \pm 5,0$ (7)	Glucose	$61,3 \pm 6$ (7)	$55,8 \pm 5$ (7)
"	$2,3 \pm 0,1$ (10)	$70,1 \pm 6,0$ (10)	$64,3 \pm 4,9$ (10)	Saccharose	$58,3 \pm 6$ (10)	$52,8 \pm 6$ (10)
"	$1,9 \pm 0,1$ (8)	$74,0 \pm 6,0$ (8)	$68,5 \pm 7,0$ (8)	Alanin	$63,0 \pm 6$ (8)	$59,0 \pm 5$ (8)

Tab. 2

0 min: Probe ohne Ethanol

in Klammern Zahl der Probanden

Wie die Tab. 2 zeigt, verändert die orale Gabe von Fructose die Konzentration des Acetaldehyds im Blut kaum im Vergleich zu anderen Testsubstanzen. Diese Erkenntnis ist besonders von Interesse, da sie angibt, daß der Acetaldehyd-Metabolismus anders als der Ethanol-Metabolismus weniger empfindlich auf Änderungen des Redoxzustands des NAD-Paares reagiert. Die Oxidation des Acetaldehyds ist annähernd irreversibel. Deshalb haben die durch Fructose hervorgerufenen Änderungen im zytoplasmatischen und mitochondrialen Redoxzustand wenig Einfluß auf die Acetaldehydkonzentration im Blut.

b) Blut-Acetaldehydkonzentrationen bei Nichtalkoholikern

Interessant im Vergleich zu den Acetaldehydkonzentrationen bei Alkoholikern sind die Ergebnisse bei Nichtalkoholikern, wie sie von STOWELL et al (1980a) durchgeführt wurden.

Als Probanden dienten gesunde Männer in einem Alter von 25 bis 40 Jahren. Ethanol wurde ihnen oral zugeführt:

- 0,2 g Ethanol/kg Körpergewicht für Personen, die 9 Stunden vorher gefastet hatten,
- 1,2 g Ethanol/kg Körpergewicht für Personen, die vor dem Ethanolkonsum ein leichtes Frühstück zu sich genommen hatten.

Der Acetaldehydgehalt wurde gaschromatographisch bestimmt. Dabei konnten Acetaldehydgehalte von $6-11 \cdot 10^{-6}$ M im Blut gefunden werden (vgl. Abb. 15).

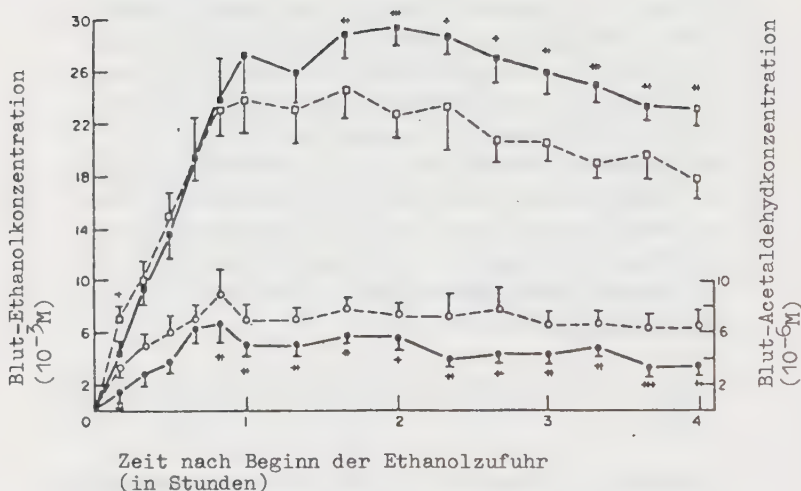


Abb. 15

Durchschnittliche Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen von Probanden während und nach oraler Gabe von Ethanol (1,2 g/kg) (nach STOWELL et al 1980 a)

- ■ Blut-Konzentrationen nach direkter Blutbestimmung
- □ Blut-Konzentrationen, bestimmt über die Atemgasanalyse

Auch BRIEN und LOOMIS (1978) untersuchten den Blut-Acetaldehydspiegel bei Nichtalkoholikern.

1 Stunde nach einem normalen Frühstück nahm ein männlicher Freiwilliger 0,5 g Ethanol/kg Körpergewicht in 15 %iger Verdünnung innerhalb von 15 Minuten zu sich. Venöse Blutproben (2,0 ml) wurden während eines Zeitraumes von 4,25 Stunden entnommen und der Blut-Acetaldehydspiegel durch Gas-Chromatographie bestimmt.

Nach 30 Minuten konnte ein Acetaldehydspiegel von

$2,72 \cdot 10^{-5} \text{M}$ gemessen werden, der dann auf etwa $6,82 \cdot 10^{-6} \text{M}$ abfiel.

c) Blut-Acetaldehydspiegel bei Alkoholikern und Nicht-
alkoholikern im Vergleich

MACHATA und PROKOP (1971) untersuchten den quantitativen Zusammenhang zwischen Acetaldehyd- und Ethanolspiegel im Blut. Über die Acetaldehydkonzentration sollte dabei die tatsächliche Ethanolkonzentration zur Tatzeit bei Verkehrsdelikten usw. errechnet werden können. In diesem Zusammenhang sind die von ihnen ermittelten Blut-Acetaldehydwerte interessant.

Bei den Trinkversuchen nahmen 10 Probanden teil. Wein, Weinbrand und Bier wurden auf Blutalkoholwerte zwischen $1,74 \cdot 10^{-5} \text{M}$ und $2,83 \cdot 10^{-5} \text{M}$ eingestellt. 5 Versuchspersonen nahmen nüchtern teil, die anderen 5 Probanden nach einem Imbiß von etwa 600 Kalorien. Innerhalb von 30 Minuten wurde die verabreichte Alkoholmenge getrunken. Man entnahm jeweils 4 Blutproben 0,45, 1,30, 2,30 und 3,30 Stunden nach Trinkende und bestimmte die Acetaldehydkonzentration durch Gaschromatographie.

Maximale Blut-Acetaldehydspiegel fand man 120 Minuten nach Trinkende. Im Serum konnte kein Acetaldehyd nachgewiesen werden, was die Autoren auf eine lockere Bindung des Acetaldehyds an die Erythrozyten schließen ließ.

Einer Ethanolkonzentration von $1,74 \cdot 10^{-5} \text{M}$ entsprach eine Acetaldehydkonzentration von $5,75 \cdot 10^{-7} \text{M}$. Die Acetaldehydkonzentration verhielt sich ziemlich konstant. Daraus kann gefolgert werden, daß aus der Blut-Acetaldehydkonzentration nicht auf die Ethanolkonzentration geschlossen werden kann.

Die im Blut gefundenen Alkohol- und Acetaldehydkonzentrationen zeigt Tab. 3 wobei die Mittelwerte aus insgesamt 80 Einzelbestimmungen errechnet wurden: Die graphische Darstellung der Versuchsergebnisse ist Abb. 16 zu entnehmen.

Stunden nach Trinkende	0,45 h	1,30 h	2,30 h	3,30 h	Gesamt- mittel
Blut-Ethanol	17,39	18,695	17,5	13,9	
Blut-Acet- aldehyd	0,568	0,5909	0,568	0,568	0,575

Tab. 3

Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen
nach Ethanolbelastung (nach MACHATA und PROKOP 1971)

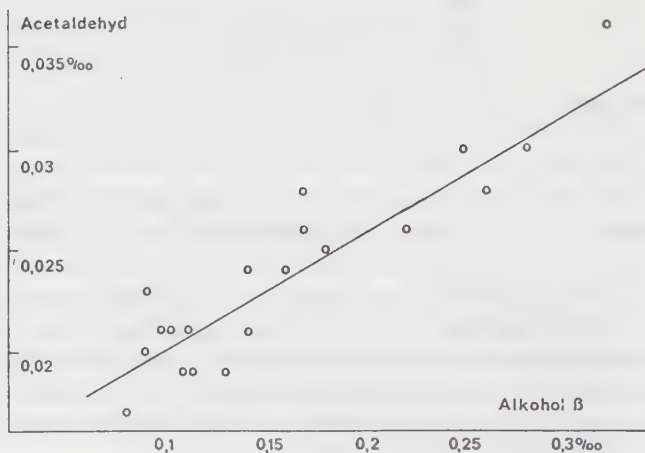


Abb. 16

TRUITT und WALSH (1971) fanden Acetaldehydkonzentrationen im Blut nach Alkoholbelastung von etwa $10^{-5}M$.

MENDELSON (1970) berichtet von Blut-Acetaldehydkonzentrationen, die nicht höher als $2,27 \cdot 10^{-2}M$ sein sollten.

Anders als bei den bisher hier zitierten Autoren verabreichten KORSTEN et al (1975) das Ethanol intravenös. Da diese Arbeit jedoch bei Diskussionen über den Blut-Acetaldehydspiegel immer wieder herangezogen wird, soll auch an dieser Stelle kurz darauf eingegangen werden.

Blut-Acetaldehyd- und Ethanolspiegel wurden bei 11 Probanden gemessen, 6 davon waren chronische Alkoholiker und 5 von ihnen Nichtalkoholiker.

Es wurde folgendes beobachtet: Trotz einer progressiven Abnahme des Blut-Ethanol über eine Spanne von 54 bis 33 mM nahm der Acetaldehydgehalt bei keinem der 11 Probanden ab. Das mittlere Acetaldehydplateau war bei Alkoholikern ($42,7 \pm 1,2 \cdot 10^{-6}M$) bedeutend höher als bei Nichtalkoholikern ($26,5 \pm 1,5 \cdot 10^{-6}M$). Wenn die mittlere Blut-Ethanolkonzentration 24 mM erreicht, dann endet das Acetaldehydplateau abrupt bei jedem Probanden (vergleiche Abb. 17, Tab. 4). Die Ethanolkonzentration, bei der dieser Abfall des Blut-Acetaldehyds eintritt, läßt KORSTEN et al (1975) auf eine Entsättigung eines Ethanol-oxidierenden Systems, das nicht mit der Alkoholdehydrogenasegleichzusetzen ist, schließen und zeigt an, daß bei hohen Ethanolspiegeln ein solches System zur Ethanoloxidation beiträgt. Die höheren Acetaldehydspiegel bei Alkoholikern mögen auf eine größere Aktivität dieses Systems und in einer Mitochondrienschädigung begründet sein und könnten zu neurologischen, hepatischen und cardialen Komplikationen des Alkoholismus beitragen.

	maximale Äthanolkonz.		Äthanolabbau- geschwindigkeit		Plateauwert der Acetaldehydkonz.	Äthanolkonz. am Ende des Plateaus der Aldehydkonz.	
	mM	‰	$\mu\text{M}/\text{min}$	‰/min	μM	mM	‰
Alkoholiker:							
1	51,3	2,21	67	0,0029	42,9	20,6	0,90
2	50,6	2,20	72	0,0031	40,5	20,4	0,89
3	52,3	2,28	106	0,0046	45,8	22,6	0,98
4	42,5	1,85	80	0,0035	46,2	26,8	1,16
5	52,1	2,27	100	0,0043	42,1	32,8	1,43
6	54,9	2,39	80	0,0035	38,6	27,6	1,20
Durchschnitts:	50,6 $\pm$ 1,7	2,20 $\pm$ 0,08	84 $\pm$ 7	0,0037 $\pm$ 0,0003	42,7 $\pm$ 1,2	25,0 $\pm$ 2,0	1,09 $\pm$ 0,09
Kontrollgruppe:							
1	45,6	1,99	65	0,0028	29,5	18,3	0,79
2	48,0	2,09	100	0,0043	28,8	16,9	0,74
3	56,0	2,44	67	0,0029	27,7	20,6	0,90
4	45,0	1,96	106	0,0046	23,5	28,6	1,25
5	59,2	2,58	106	0,0046	22,2	27,5	1,20
Durchschnitts:	50,7 $\pm$ 2,9	2,21 $\pm$ 0,13	89 $\pm$ 9	0,0038 $\pm$ 0,0004	26,5 $\pm$ 1,5	22,4 $\pm$ 2,4	0,98 $\pm$ 0,10
p	nicht signifikant		nicht signifikant		< 0,001	nicht signifikant	

Tab. 4

Ethanol- bzw. Acetaldehydkonzentration im Blut und Ethanolabbaugeschwindigkeit bei sechs Alkoholikern und fünf Kontrollpersonen (nach KORSTEN et al 1975)
(zit. n. Körber 1980)

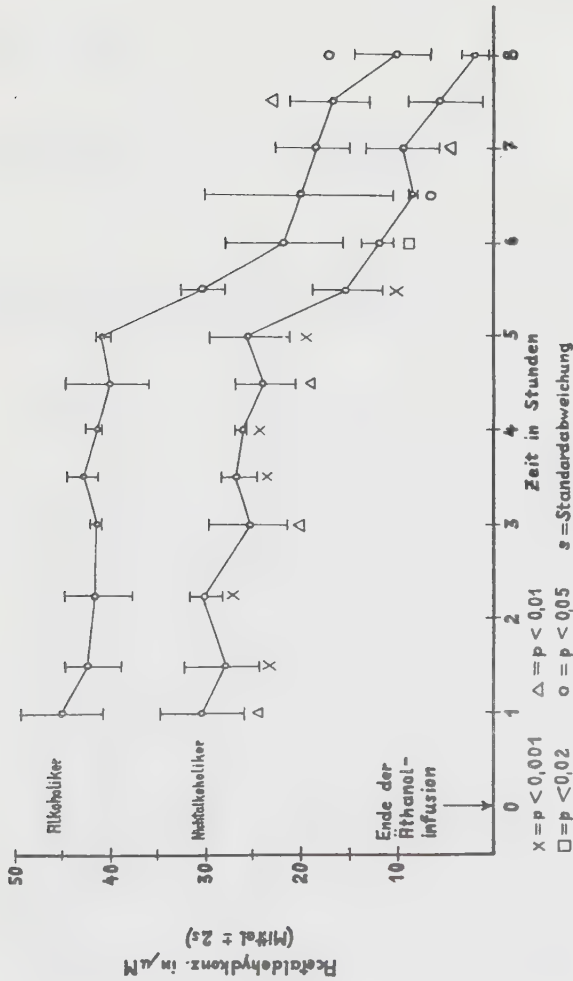


Abb. 17

Vergleich der Blut-Acetaldehydspiegel zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern nach i.v. Infusion von Ethanol (nach KORSTEN et al 1975) (zit. n. Körper 1980)

Bei DEMBIEC et al (1976) findet man Blut-Acetaldehydspiegel nach Alkoholgenuß von etwa $2 \cdot 10^{-5} \text{M}$ oder weniger. Es wird auch hier darauf verwiesen, daß Alkoholiker einen erhöhten Acetaldehydspiegel aufweisen sollten.

NIJM et al (1978) beobachteten bei ihren Untersuchungen, daß 1 bis 2 Tage nach Alkoholentgiftung bei den Probanden die Blut-Acetaldehydkonzentration unbestimmbar werden soll. Die weiterhin bestehenden erhöhten Blut-Acetaldehydwerte, die von anderen beschrieben wurden, seien wahrscheinlich Artefakte, die während der Analyse eintreten. Nichtsdestoweniger seien jedoch die von ihnen gemessenen Blut-Acetaldehydkonzentrationen bedeutend genug, um dem Acetaldehyd eine zytotoxische Wirkung beim Alkoholismus zuzuschreiben. NIJM et al (1978) bestimmten den Blut-Acetaldehyd- und den Blut-Ethanolgehalt am Eingangstag und an den 4 folgenden Tagen bei 13 Freiwilligen. (Alkoholiker, Alter von 37 bis 54 Jahre). Sie nahmen Blutproben von 1 bis 2 ml. Das Blut wurde in Reagenzgläser mit Citrat aufgenommen, 24 bis 48 Stunden eingefroren und der Blut-Acetaldehyd und Blut-Ethanol nach der leicht modifizierten Methode von COLLINS et al (1976) bestimmt.

NIJM et al (1978) fanden, daß die artefaktische Bildung von Acetaldehyd ausblieb, wenn menschliche Blutproben in Perchlorsäure und Thioharnstoff bei niedrigeren Temperaturen ($37^{\circ} - 40^{\circ}\text{C}$) inkubiert wurden.

In Tab. 5 sind die mittleren Konzentrationen von Ethanol und Acetaldehyd im Blut der 13 männlichen Probanden (Alkoholiker) aufgeführt.

	Tage				
	0	1	2	3	4
Acetaldehyd- konzentration (10^{-5}M)	$7,95 \pm 1,61$	$2,36 \pm 0,95$	$< 0,9$	$< 0,9$	$< 0,9$
Ethanol- konzentration (10^{-2}M)	$4,99 \pm 0,65$	$0,109 \pm 0,04$	ND	ND	ND

Tab. 5

Acetaldehyd- und Ethanolkonzentrationen im Blut von 13 Alkoholikern (nach NIJM et al 1978)

ND = nicht bestimmbar

Die Blut-Ethanolkonzentrationen betrugen $2,39 \cdot 10^{-2}\text{M}$ bis $9,13 \cdot 10^{-2}\text{M}$ (Mittelwert von $4,99 \cdot 10^{-2}\text{M}$). 1 Tag nach Belastung fiel die mittlere Ethanolkonzentration auf $1,09 \cdot 10^{-3}\text{M}$ und war unbestimmbar an den folgenden Tagen. Die Blut-Acetaldehydkonzentration der Probanden belief sich am Eingangstag auf $1,36 \cdot 10^{-5}\text{M}$ bis $1,5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ mit einem Durchschnitt von $7,95 \cdot 10^{-5}\text{M}$. Von primärer Bedeutung ist die Beobachtung, daß die mittleren Blut-Acetaldehydkonzentrationen während der Entgiftung nicht erhöht blieben. Sie nahmen 1 Tag nach Eingang um 70 % ab und waren unbestimmbar an den Tagen 2 bis 4.

Die hohen Eingangskonzentrationen von Acetaldehyd könnten eine wichtige Rolle beim Alkoholismus, besonders hinsichtlich der neurotoxischen und cardiotoxischen Wirkungen des Ethanols spielen.

LINDROS und HILLBOM (1979) fanden Blut-Acetaldehydwerte, die nach Abzug der artefaktischen Bildung von Acetaldehyd zwischen 20 und $50 \cdot 10^{-6}\text{M}$ schwankten. STOWELL

et al (1979) berichten dagegen von nur 5 bis $10 \cdot 10^{-6} \text{M}$ Acetaldehyd im Blut nach Alkoholbelastung.

PIKKARAINEN et al (1979) stellen eine gaschromatographische Methode für die Bestimmung von "freiem" Acetaldehyd im Plasma vor, die die Hitzedenaturierung von Proteinen und die spontane Bildung von Acetaldehyd aus Ethanol vermeidet, indem anstatt der gewohnten 60°C 37°C angewendet werden. Nach Gabe von 0,8 g Ethanol/kg Körpergewicht (in 20 %iger Verdünnung) bewegten sich die gewonnenen Acetaldehydkonzentrationen im Blut von 3 Nichtalkoholikern unter $1 \cdot 10^{-6} \text{M}$. Bei 6 Alkoholikern, die sich wegen einer Alkoholvergiftung in Behandlung befanden, wurden bei Blut-Ethanolkonzentrationen von 36,1 bis $82,4 \cdot 10^{-3} \text{M}$ Blut-Acetaldehydgehalte von 0,3 bis $2 \cdot 10^{-6} \text{M}$ gefunden. Kein "freier" Acetaldehyd konnte im Blut von 4 Alkoholikern ermittelt werden, deren Blut-Ethanolspiegel sich von 2,3 bis $12,8 \cdot 10^{-3} \text{M}$ belief.

Die Autoren weisen darauf hin, daß die Bedeutung von "freiem" und "gebundenem" Acetaldehyd im Blut noch genauer untersucht werden muß.

SCHUCKIT und RAYSES (1979) fanden bedeutend erhöhte Blut-Acetaldehydkonzentrationen nach Ethanolgenuß bei 20 jungen Männern mit Alkoholikern als Eltern oder Geschwister verglichen zu Kontrollprobanden ohne Alkoholiker in der Familie. Sie vermuten im Alkoholismus eine multifaktoriell genetisch beeinflusste Störung.

Diese Folgerung wird durch Studien unterstützt, bei denen ein um 25 bis 50 % höheres Risiko für Alkoholismus bei Söhnen und Brüdern von starken Alkoholikern angenommen wird.

In diese Richtung gehen auch Rassenuntersuchungen bei Tieren (siehe unten). Bei 55 % eineiiger Zwill-

linge und nur bei 28 % geschlechtsgleicher zweieiiger Zwillinge sind beide Alkoholiker (WINOKUR et al 1970, KAIJ 1960, HILL et al 1975, ERIKSSON 1973). Sehr interessante Informationen kommen auch von Studien, die entweder die Halbgeschwister-Methode in den USA oder Adoptionsstudien in Skandinavien betreffen (RUTSTEIN 1978, GOODWIN 1976, SCHUCKIT et al 1972). Die Alkoholsucht sei demnach bei Abkömmlingen von Alkoholikern vierfach häufiger.

SCHUCKIT und RAYSES (1979) untersuchten bei Kindern von Alkoholikern und Nichtalkoholikern die Unterschiede hinsichtlich des Metabolismus von Ethanol insbesondere auf Unterschiede im Acetaldehydspiegel. Als Probanden dienten 304 gesunde männliche Studenten und nichtakademische Mitarbeiter der Universität von Washington. Darunter waren 25 Probanden ohne Anzeichen einer Alkoholsucht, jedoch mit Alkoholikern in der Familie. Ihr Durchschnittsalter betrug 23 Jahre (ausschließlich Kaukasier). Anamnestisch tranken 70 % von ihnen 2 bis 4 mal in der Woche etwa 2 bis 4 Drinks gewohnheitsmäßig. Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt: Um 8 Uhr morgens nach nächtlichem Fasten kam der Proband in einen ruhigen, temperierten Raum, sein Verhalten, der Blutdruck usw. wurden überwacht. Das Blut zur Untersuchung wurde über einen Venenkatheter entnommen. 0,5ml Ethanol/kg Körpergewicht wurden von allen innerhalb von 5 Minuten getrunken.

Die Blutentnahmen erfolgten vor Ethanolzufuhr, 15 und 30 Minuten nach Zufuhr und jede halbe Stunde während der folgenden 3 Stunden. Blut-Acetaldehydkonzentrationen wurden in vorher gefrorenen Blutproben durch eine Modifikation der Methode von CALDWELL et al (1971) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 und Abb. 18 dargestellt.

t	Ethanol	AcH Kontrollpersonen (10^{-6}M)	AcH bei Probanden mit Alkoholikern in der Familie (10^{-6}M)
15	0,5 ml/kg	51,136	70,45
30	"	51,59	81,818
60	"	45,45	75,0
90	"	51,818	73,86
120	"	47,727	70,45
150	"	54,54	70,45
180	"	40,909	72,72

Tab. 6

Blut-Acetaldehydkonzentrationen bei Kindern von
Alkoholikern und Nichtalkoholikern (nach SCHUCKIT
und RAYSES 1979)

AcH = Acetaldehyd

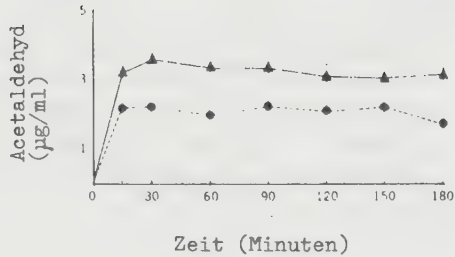


Abb. 18

Durchschnittliche Blut-Acetaldehydkonzentrationen bei Abkömmlingen von Alkoholikern und Kontrollprobanden nach einmaliger Gabe von Ethanol (0,5 ml/kg) (nach SCHUCKIT und RAYSES 1979)

- ▲ Abkömmlinge von Alkoholikern
- Kontrollprobanden

Ein interessanter Vergleich der Acetaldehydspiegel zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern wurde von STOWELL et al (1980b) durchgeführt.

Als Probanden dienten Männer im Alter von 25 bis 40 Jahren. 4 von ihnen erhielten zusätzlich den Aldehyddehydrogenase-Inhibitor Calciumcarbimid (0,25 mg/kg) oral und nach 2, 3 und 3,3 Stunden Ethanol (0,2 g/kg) oral. 26 und 29 Minuten nach dem Ethanolkonsum gab man den Probanden den Alkoholdehydrogenase-Inhibitor 4-Methyl-Pyrazol (4-MP, 5 mg/kg) i.v. Kontrollstudien mit alleiniger Zufuhr von Salzlösung wurden ebenfalls durchgeführt. 5 weitere Probanden erhielten Ethanol (1,2 g/kg) oral nach einem leichten Frühstück, wobei der Alkohol als 10 %ige Lösung in ungesüßten Fruchtsaft gereicht wurde. Zusätzlich nahm

man Blutproben von 16 Probanden nach erheblichem Alkoholkonsum. 5 von ihnen waren als schwere Alkoholiker bekannt, die anderen als stärkere bis mittlere Trinker.

Die durch Zentrifugation erhaltenen Plasmaproben wurden nach der Head-Space-Methode gaschromatographisch auf Ethanol und Acetaldehyd untersucht. Ohne Calciumcarbimidgabe waren die ermittelten Acetaldehydkonzentrationen niedriger und variabler. Sie beliefen sich von 6 bis $11 \cdot 10^{-6} \text{ M}$.

Die Blutproben von den 16 Probanden bei Alkoholintoxikation (einschließlich der 5 Alkoholiker) zeigten nach ihrer Einlieferung ins Krankenhaus (siehe Tab. 7), daß nur bei 3 Probanden Acetaldehydkonzentrationen auftreten, die höher sind als jene, die bei normalen Probanden während des Metabolismus einer mäßigen Dosis von Ethanol auftreten. Einer dieser 3 Probanden litt an Lebercirrhose. Es konnte keine Beziehung zwischen Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen gefunden werden.

Proband	Alter	Ethanol ($10^{-3}M$)	Acetaldehyd ($10^{-6}M$)
1	57	43	4,6
2	45	47	5,8
3	62	43	3,6
4	23	63	15,4
5	53	13	107 *
6	33	24	6,0
7	--	49	8,3
8	38	52	6,6
9	--	9	6,0
10	46	20	25,5*
11	28	61	25,4*
12	50	62	6,0
13	62	58	< 0,5
14	40	58	7,3
15	54	53	4,3
16	26	16	6,4

Tab. 7

Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen nach Alkoholintoxikation bei Alkoholikern (nach STOWELL et al 1980b)

*Probanden, die an klinischen Störungen, unabhängig von der Alkoholvergiftung leiden, d.h. an Leberzirrhose oder an den Wirkungen anderer Tabletten

STOWELL et al (1979) vermuten, daß die großen Unterschiede in den Acetaldehydkonzentrationen, die von den verschiedenen Autoren gefunden wurden, auf ungeeignete Analysemethoden und die nicht-enzymatische Bildung von Acetaldehyd während der Analyse (Enteimerung) zurückzuführen sind.

Es wird daher angenommen, daß Studien über die pharmakologischen Wirkungen von Acetaldehyd, die Acetaldehydkonzentrationen größer als 10 μ M verwendet haben, wenig über die wirklichen Aktionen von Acetaldehyd im gesunden Menschen aussagen, der eine mäßige Dosis von Ethanol metabolisiert.

Bei 13 von 16 Alkoholikern waren die Blut-Acetaldehydkonzentrationen nicht erhöht. Deshalb vermuteten die Autoren, daß der Metabolismus von Acetaldehyd nach Alkoholmißbrauch nicht verändert sein mag. Da nur bei den 3 Personen mit klinischen Veränderungen, einschließlich eines Falles mit Leberzirrhose (Patient 5, Tab. 7) ein erhöhter Acetaldehydspiegel gefunden werden konnte, liegt die Vermutung nahe, daß erhöhte Acetaldehydkonzentrationen im Blut nur in Zusammenhang mit klinischen Veränderungen des Patienten gesehen werden könnten. Diese Frage ist noch nicht endgültig geklärt (vgl. auch KORSTEN et al 1975).

STOWELL et al (1980c) bestimmten in einer anderen Untersuchung die Acetaldehydspiegel im peripheren, venösen Blut und in der Atemluft.

5 männliche und 4 weibliche Freiwillige konsumierten 1,0 g Ethanol/kg Körpergewicht in Form von Gin oder Wodka (in 50 %iger Verdünnung) 1,5 bis 2,0 Stunden vor der Blutabnahme zur Bestimmung des Blut-Ethanol-, Blut-Acetaldehyd- und des Atem-Acetaldehydgehaltes. Ein Teil der Versuchspersonen fastete etwa 12 Stunden vor Versuchsbeginn, die anderen hatten vorher ein

leichtes Frühstück zu sich genommen. Endogene Acetaldehyd- und Ethanolkonzentrationen bestimmte man vor dem Ethanolkonsum. Der Acetaldehydgehalt wurde in Plasma und Vollblut (venös) enzymatisch nach der Methode von STOWELL et al (1978) gemessen.

Die Zeitmessung begann mit dem Ende der Ethanolzufuhr. Der Ethanolkonsum setzte zur Zeit $t = 0$ ein, die Acetaldehyd- und Ethanolkonzentrationen im Lungenblut waren zu dieser Zeit bei allen Probanden unbestimmbar. Die Blutethanolkonzentrationen wurden durch Atemgasanalyse bestimmt, die Konzentrationen des Acetaldehyds im Lungenblut wurden aus den Atem-Acetaldehydgehalten berechnet, wobei man eine durchschnittliche Blut : Luft-Verteilungsrate für Acetaldehyd von 189 heranzog.

Die gefundenen Konzentrationen sind in Abb. 19 graphisch dargestellt:

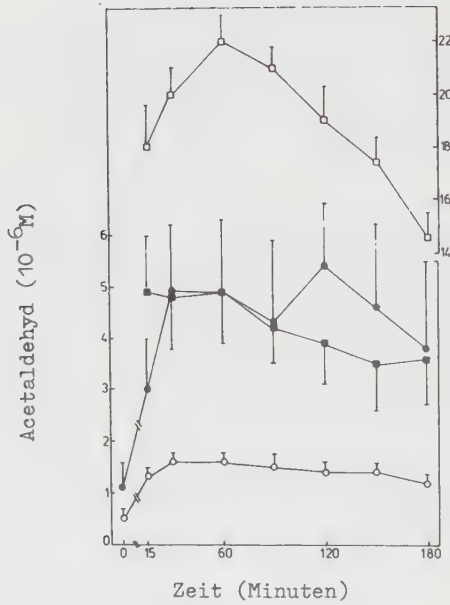


Abb. 19

Blut-Acetaldehyd- und Blut-Ethanolspiegel von Probanden, die Ethanol metabolisieren (nach STOWELL et al 1980c)

Die Mittelwerte und Standardabweichungen ($n = 6$ bis 9) sind für Ethanol- ($\square-\square$) und Acetaldehydkonzentrationen ($\blacksquare-\blacksquare$) im Lungenblut, für Acetaldehydkonzentrationen im peripheren venösen Blut ($\bullet-\bullet$) und im peripheren venösen Plasma ($\circ-\circ$) dargestellt.

Der Mittelwert für den Acetaldehydspiegel im Lungenblut belief sich auf etwa 4,2 μM .

Es zeigte sich, daß die Plasma-Acetaldehydkonzentration (Höhe: 0 - 3 μM) die Acetaldehydspiegel im Vollblut (Höhe: 0 - 12 μM) nicht reflektieren (Abb. 19).

Die Acetaldehydspiegel unterscheiden sich bei den einzelnen Probanden beträchtlich. Die gefundenen Acetaldehydkonzentrationen sind vergleichbar mit jenen von KORSTEN et al (1975).

Interessant ist auch eine Studie von MIZOI et al (1980), die ebenfalls nach oraler Gabe von Ethanol die Blut-Acetaldehydwerte bestimmten.

MIZOI et al (1980) untersuchten 63 gesunde männliche Japaner, alles Studenten im Alter von 20 bis 40 Jahren, die am Versuchstag nüchtern waren. Die Trinkversuche wurden mit Sake (= japanischer Reiswein mit 16 % (v/v) Alkoholgehalt) durchgeführt, und zwar erhielt jeder etwa 0,4 g Ethanol/kg Körpergewicht. Ein Imbiß von 30 g Okaki (Reisgebäck) zwischen 10.30 und 10.40 Uhr wurde gestattet.

2 Stunden nach Ethanolgabe erfolgte die Blutentnahme. Als Bestimmungsmethode wurde die Gaschromatographie gewählt. Einteilung der Probanden erfolgte dann nach Flushern und Nichtflushern, die zugehörigen Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen sind Tab. 8 zu entnehmen.

Zeit nach Ethanolkonsum	Flusher (n = 34)					Nichtflusher (n = 29)				
	0,5h	1h	2h	3h	4h	0,5h	1h	2h	3h	4h
Blut-Ethanol (10 ⁻³ M)	9,78 2,61	8,91 1,74	6,30 1,52	3,04 1,09	0,87 0,87	9,78 2,83	9,77 1,52	6,52 1,30	2,83 1,52	0,65 0,87
Blut-Acet- aldehyd (10 ⁻⁶ M)	10,45 6,82	10,23 7,05	7,5 4,32	5,45 2,95	3,86 2,27	2,73 2,5	2,73 2,73	2,27 2,05	2,05 1,82	1,36 1,36

Tab. 8

Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen nach oraler Gabe von Ethanol (nach MIZOI et al 1980)

n = Zahl der Probanden

MIZOI et al (1980) konnten also einen erheblich gesteigerten Acetaldehydspiegel bei jenen Probanden messen, die auf eine Ethanol-dosis mit Flush-Symptomatik reagierten. Die cardiovascularen Erscheinungen, die ebenfalls auftraten, werden von den Autoren als Wirkungen von Katecholaminen gesehen, deren Bildung durch Acetaldehyd induziert wird.

Ein anderer Alkoholtrinktest mit 40 gesunden japanischen Studenten (20 - 23 Jahre alt) wurde mit Ethanolgaben von 0,5 g/kg Körpergewicht 2 Stunden nach dem Essen durchgeführt.

Die Blutproben wurden vor und nach jeder 30. Minute nach Ethanolgabe 4 Stunden lang entnommen und sofort bei 1100 g 5 Minuten lang bei 4°C zentrifugiert. Nur das Plasma wurde für die Acetaldehyd- und Ethanolbestimmung verwendet. Die gewonnenen Werte sind Tab. 9 zu entnehmen.

ALDH-Typen mit low-k _m für AcH	N (Zahl der Probanden)	Mittelwert des Peak-AcH µM (S.D.) (10 ⁻⁶ M)	Mittelwert für Peak-EtOH mM (S.D.) (10 ⁻³ M)
Normal	23	2,1 (1,7)	9,59 (1,81)
Mangel	17 ⁺	37,3 (11,3)	10,52 (2,35)

⁺alle zeigten Gesichtsfuß

Tab. 9

Mittlerer Wert von Blut-Acetaldehyd- und -Ethanolkonzentrationen bei 40 Japanern nach Ethanolgabe (nach MIZOI et al 1980)

d) Blut-Acetaldehydkonzentrationen bei Tierversuchen

Obwohl in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf der Bestimmung der Acetaldehydgehalte beim Menschen liegt, soll hier noch auf Werte eingegangen werden, die bei Tierversuchen gewonnen wurden. Dabei muß aber hinzugefügt werden, daß bei den meisten Tierversuchen das Ethanol nicht oral verabreicht, sondern hauptsächlich injiziert wurde. Vergleiche mit den Werten, die bei Menschen gefunden wurden, sind also nur mit Vorsicht zu tätigen.

LITTLETON et al (1974) führten ihren Versuchs-Mäusen das Ethanol als Gas zu, d.h. die Tiere mußten Ethanol inhalieren. Die Hälfte der Mäuse erhielt täglich einen Inhibitor der Alkoholdehydrogenase (Pyrazol 1 mM/kg i.p.). Dieser scheint die Entwicklung einer metabolischen Gewöhnung an Ethanol zu verhindern. Er steigert jedoch die Dauer und die Intensität von Verhaltensänderungen, die mit dem Ethanolentzug verbunden sind.

Die Acetaldehydbestimmung im Blut der Tiere erfolgte über die Gas-Flüssigkeits-Chromatographie.

Blut- und Gehirn-Acetaldehydkonzentrationen bei Mäusen, die dem Ethanolgas alleine und zusammen mit Pyrazol ausgesetzt wurden, sind in Tab. 10 dargestellt.

	Blut-Acetaldehyd- konzentration (10^{-5} M)	Gehirn-Acetaldehyd- konzentration (μ mol/g)
Ethanolbelastung	1,55-1,68	0,137-0,17
Ethanolbelastung + Pyrazolgabe	1,61-1,79	0,157-0,173

Tab. 10

LITTLETON et al (1974) konnten keine nennenswerten Unterschiede in Blut- oder Gehirn-Ethanol- und Acetaldehydspiegeln während der Ethanolgabe bei den beiden Gruppen beobachten (Pyrazol-behandelte Mäuse wurden einer geringeren Ethanolkonzentration ausgesetzt).

LINDROS et al (1975) untersuchten den Einfluß von 3 verschiedenen Futtermitteln auf den Blut-Acetaldehydspiegel von Ratten.

Die Tiere erhielten das Ethanol intraperitoneal: 1,5 g/kg Körpergewicht als 10 %ige (w/v) Salzlösung. Die Acetaldehydspiegel in Blut und Leber wurden durch Head-Space-Gaschromatographie bestimmt und sind in Tab. 11 und 12 dargestellt.

	Acetaldehyd- konzentration ($\mu\text{mol/g}$ Leber- frischgewicht)	Verhältnis Ethanol/Acet- aldehyd
Futtermittel A (Astra, n = 6)	$0,129 \pm 0,017$	118 ± 20
Futtermittel B (Alko, n = 6)	$0,07 \pm 0,012^{***}$	$197 \pm 45^{**}$
Futtermittel C (Casein, n = 5)	$0,089 \pm 0,026^*$	163 ± 59

Tab. 11

Acetaldehydkonzentration in der Leber während der Ethanoloxidation bei gesunden Ratten, die verschiedene Futtermittel erhielten (nach LINDROS et al 1975)

Ethanol (1,5 g/kg Körpergewicht) wurde intraperitoneal verabreicht. 60 Minuten danach erfolgte die Bestimmung der Acetaldehydkonzentration im schock-gefrorenen Lebergewebe

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$ als Unterschied zwischen Futtermittel

*** = $p < 0,001$ A und B oder C

	Ethanol-Elimination I		Ethanol-Elimination II			
	mg Ethanol/kg Körpergewicht pro Stunde	Blut-Acetal- dehyd (10-6M) 30 min nach Ethanolgabe	mg Ethanol/kg Körpergewicht pro Stunde	10 ⁻⁶ M/g Leber pro Minute	Blut-Acetaldehyd- konzentration (10-6M) Zeit nach Ethanolgabe 30 min 60 min	
Futtermittel A (Astra, n = 6)	375 ± 27	34 ± 21	394 ± 24	3,64 ± 0,48	52 ± 24	45 ± 12
Futtermittel B (Alko, n = 6)	388 ± 22	3 ± 1***	465 ± 30**	3,99 ± 0,25	7 ± 5**	8 ± 6***
Futtermittel C (Casein, n = 5)	436 ± 5***	6 ± 3***	492 ± 17***	4,31 ± 0,20*	13 ± 18*	15 ± 19*

Tab. 12

Einfluß des Futtermittels auf die Ethanolelimination und die Blut-Acetaldehydkonzentration
(nach LINDROS et al 1975)

Die Eliminationsraten von Ethanol (1,5 g/kg Körpergewicht i.p. verabreicht) wurden bei den Ratten bestimmt, nachdem sie 2 (Ethanol-Elimination I) oder 8 Wochen lang (Ethanol-Elimination II) die verschiedenen Futtermittel erhielten. Ethanol und Acetaldehyd wurden im Blut aus dem Rattenschwanz bestimmt.

* = p < 0,05)

** = p < 0,01)

*** = p < 0,001)

als Unterschied zwischen Futtermittel A und Diät B oder C

Abb. 20 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Leber- und der Blut-Acetaldehydkonzentration hinsichtlich der verschiedenen Futtermittel.

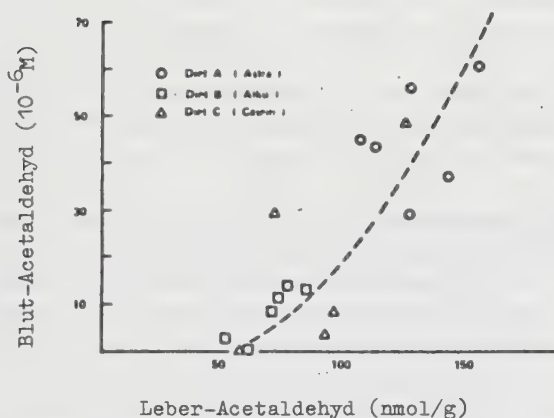


Abb. 20

Beziehung zwischen den Leber- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen nach Ethanolgabe bei Ratten, die mit verschiedenen Futtermitteln gefüttert wurden (nach LINDROS et al 1975)

Wie die beiden Tabellen und das Diagramm zeigen, fanden LINDROS et al (1975), daß die verschiedenen Futtermittel beachtliche Differenzen hinsichtlich der Acetaldehydspiegel bei Ratten nach Ethanolbelastung hervorrufen.

Dies ist für die Autoren ein Hinweis dafür, daß ein unbekannter diätetischer Faktor die Aktivität der Leber-Aldehyddehydrogenase beeinflusst, besonders die

des low-k_m-Enzyms. Es wird weiter vermutet, daß sich diese Änderung der Enzymaktivität in den beobachteten Änderungen des Acetaldehydspiegels niederschlägt, welcher wiederum während der Ethanoloxidation mit der Größe des Wechsels des mitochondrialen Redoxzustandes verbunden sein mag.

Bemerkenswert sind Veröffentlichungen über die Empfindlichkeit auf Ethanol in Abhängigkeit von der Rasse.

LIN (1975) studierte die Acetaldehydspiegel in Blut und Gehirn bei C57Bl/6J-Mäusen, die eine Ethanollösung dem Wasser als Getränk vorziehen, und bei DBA/2J-Mäusen, die Wasser alleine bevorzugen.

10 Mäuse jeder Sorte hatten 16 Stunden vorher gefastet, aber beliebige Mengen von Wasser zu sich genommen. Sie erhielten intraperitoneal eine 30 %ige (w/v) Ethanol-lösung in 0,9 %iger Salzlösung zu einer Dosis von 4,2 mg Ethanol/g Körpergewicht. Diese Konzentration wirkte bei den Tieren anästhesierend. 2 C57- und 4 DBA-Mäuse erlagen dieser Dosis. Nach dem Erwachen wurde jedes Tier dekapitiert und 2 100 µl-Blutproben wurden entnommen. Man mischte jede Probe mit einer gleichen Menge einer Lösung aus: 2,5 % ZnSO₄, 2,5 % Ba(OH)₂ und 2,4 mg/ml n-Propanol. Dann wurden die Blutproben bei 15000 g 20 Minuten lang zentrifugiert, um klare Überstände zu bekommen. Das Gehirn wurde rasch entfernt, in Alu-Folie gewickelt und in flüssigem Stickstoff gelagert, am nächsten Tag gewogen, aufgetaut und mit einer Lösung, die der bei den Blutproben entsprach, homogenisiert. Die Acetaldehydbestimmung erfolgte gaschromatographisch.

Folgende Werte wurden erhalten:

Tab. 13

	Blut-Acetaldehyd- konzentration (10^{-6}M)	Gehirn-Acetaldehyd- konzentration ($\mu\text{mol/g}$)
C57Bl/6J-Mäuse	$51,6 \pm 1,56$	$0,07 \pm 0,003$
DBA/2J-Mäuse	$39,9 \pm 1,95$	$0,072 \pm 0,002$

Die Blut-Acetaldehydspiegel lagen bei den C57Bl/6J-Mäusen erheblich höher, als bei den DBA/2J-Mäusen, wogegen die DBA/2J-Tiere etwas höhere Acetaldehydkonzentrationen im Gehirn aufwiesen, als die C57Bl/6J-Mäuse.

TABAKOFF et al (1976) fanden im Gegensatz zu LIN (1975) bei den C57-Mäusen beachtlich niedrigere Blut-acetaldehydkonzentrationen im Vergleich zu den DBA-Tieren. Sie beobachteten nach Ethanolbelastung bei ihren Versuchstieren folgende Blut-Acetaldehydspiegel:
C57-Mäuse: $70 \cdot 10^{-6}\text{M}$
DBA-Mäuse: $200 \cdot 10^{-6}\text{M}$.

Bei den gleichzeitig durchgeführten Bestimmungen der Acetaldehydkonzentrationen im Gehirn fanden sie für die C57-Mäuse 6,4 nM/g und für die DBA-Mäuse 17,3 nM/g. Da die Acetaldehydkonzentration im Blut der Tiere viel höher lag, als die im Gehirn, schließen TABAKOFF et al (1976) auf die Existenz einer Barriere, die den Übertritt von Acetaldehyd aus dem Blut ins Gehirn behindert (siehe unten).

PETERSON und KIESSLING (1977) untersuchten den Blut-acetaldehydspiegel bei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten, denen vorher Ethanol verabreicht wurde. Die Tiere erhielten 0,5, 1,0, 1,5 und 2,0 g Ethanol/kg Körpergewicht. 90 Minuten später wurde die Blut-Acetaldehydkonzentration in der Arteria Carotis und in der Schwanz-

spitze ermittelt. Dabei gewannen PETTERSON und KIESSLING (1977) folgende Acetaldehydkonzentrationen:

Arteria Carotis: 13 bis 57 μM

Schwanzspitze: 10 bis 63 μM .

PIKKARAINEN et al (1979) bestimmten den Blut-Acetaldehydspiegel bei Pavianen. Die mit Ethanol gefütterten Tiere zeigten höhere Acetaldehydkonzentrationen im Plasma als die Kontrolltiere. Die ersteren wiesen Acetaldehydwerte von $3,9 \pm 0,8 \cdot 10^{-6} \text{M}$ und die letzteren von $1,8 \pm 0,3 \cdot 10^{-6} \text{M}$ auf.

e) Acetaldehydgehalte im Gehirn

Besonders auffällig und befremdend sind die neurologischen Veränderungen bzw. Störungen nach Alkoholabusus. Dazu gehören u.a. vorübergehender Ausfall der Kontrolle in den Bereichen Sprache und Gleichgewicht sowie Veränderungen der Reaktionsgeschwindigkeit. Auf der Suche nach einer Erklärung dafür wird in zahlreichen Untersuchungen auch der Acetaldehyd als ein Mediator ins Auge gefaßt. Viele Diskussionen in diesem Sinne konzentrierten und konzentrieren sich auf mögliche Wirkungen des Ethanols durch Bildung von β -Carbolinen (DAJANI et al 1973), Salsolinol (COLLINS et al 1975) oder den Einfluß des Acetaldehyds auf den normalen Katabolismus der biogenen Amine, wie etwa Verschiebung von Oxidationsvorgängen zu Reduktionsvorgängen (LAHTI 1975) und den Wettbewerb von Acetaldehyd mit aus biogenen Aminen entstandenen Aldehyden um die Aldehyddehydrogenase im Gehirn durch kompetitive Inhibition und damit Änderung des Konzentrationsmusters der entsprechenden Metaboliten im Gehirn (LAHTI und MAJCHROWICZ 1969, DAVIS 1971, TABAKOFF et al 1972). Das kann zu einer Akkumulation der pharmakologisch aktiven Aldehyde führen sowie zu einer Kondensation

von Acetaldehyd mit biogenen Aminen des Gehirns zu Kondensationsprodukten mit pharmakologischer Aktivität (COHEN und COLLINS 1970) und der Interaktion mit ihrem Metabolismus (siehe Aldehyddehydrogenase) (DURITZ und TRUITT 1966, TRUITT und WALSH 1971). ORTIZ et al (1974) beobachteten nach chronischer Ethanol- oder Acetaldehydgabe bei Mäusen einen Anstieg der Monoamine wie Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. Darüber hinaus beschreibt WALSH (1971) eine indirekt sympathomimetische Wirkung des Acetaldehyds. Auch wird die Alkoholsucht mit der Wirkung des Acetaldehyds im Gehirn in Zusammenhang gebracht. Obwohl bisher zahlreiche Mechanismen diskutiert wurden, konnte dafür noch kein schlüssiger Beweis erbracht werden. So wird beispielsweise vorgeschlagen, daß Acetaldehyd die Monoaminoxidase besetzt, dadurch den Metabolismus von Neurotransmittern hemmt (LIEBER 1976) und so zu ihrer Akkumulation führt. Aldehyde verbinden sich weiter mit Neurotransmittern, die wie Morphininderivate suchterzeugend wirken können. COHEN (1977) hält es für möglich, daß sich Acetaldehyd direkt mit Aminen zu Isoquinolinderivaten verbindet, denen ebenfalls eine suchterzeugende Wirkung zugeschrieben wird. Es ist jedoch auch durchaus möglich, daß Defekte im Acetaldehyd-Metabolismus genetisch bedingt sind, somit einen höheren Acetaldehydspiegel im Gehirn hervorrufen und dadurch die Alkoholsucht begründen könnten. Obwohl bisher zahlreiche Mechanismen diskutiert wurden, steht ein schlüssiger Beweis hierfür noch aus.

Voraussetzung für derartige Behauptungen bzw. Beobachtungen ist jedoch, daß Acetaldehyd im Gehirn nicht nur nachweisbar, sondern auch in entsprechend hohen Konzentrationen in vivo tatsächlich vorhanden sein muß.

Von KIESSLING (1962), RIDGE (1963), DURITZ und TRUITT

(1966) und COLDWELL et al (1970) wurden bei der Ratte, von TSUKAMOTO (1972) beim Meerschweinchen und von LITTLETON et al (1974) bei der Maus im Gehirn Acetaldehydspiegel beobachtet, die hoch genug sein sollten, um derartige Reaktionen zu ermöglichen (siehe unten).

Es versteht sich von selbst, daß in vivo-Bestimmungen über den Gehirn-Acetaldehydgehalt beim Menschen nicht durchgeführt werden können.

Als mögliche Ursachen für ausreichend hohe Acetaldehydspiegel im Gehirn könnten die Akkumulation von Acetaldehyd durch eine gesteigerte Aktivität der Alkoholdehydrogenase bzw. eine gedrosselte Aktivität der Aldehyddehydrogenase in Betracht gezogen werden.

MUKHERIJ et al (1975) beschäftigten sich mit Ethanol- und Acetaldehydgehalten im isolierten und perfundierten Rattengehirn. Sie beobachteten nach Perfusion mit radioaktiv markierten Acetat und Acetaldehyd einen beträchtlichen Einbau der Radioaktivität in die freien Aminosäuren des cerebralen Gewebes.

Bei Perfusion des Gehirns mit markiertem Ethanol konnte keine feststellbare Inkorporation der Radioaktivität in entsprechende Aminosäuren gefunden werden. Es ließ sich auch in keiner der aus der Perfusionsflüssigkeit entnommenen Proben radioaktives Kohlendioxid nachweisen, wenn in den Versuchen die Perfusionsflüssigkeit markiertes Ethanol enthielt.

Letzteres ist für MUKHERIJ et al (1975) ein eindeutiger Beweis dafür, daß Ethanol im isolierten, perfundierten Rattenhirn nicht metabolisiert wird, da offensichtlich die Alkoholdehydrogenase fehlt und somit kein Acetaldehyd entsteht.

RASKIN und SOKOLOFF (1972) nehmen jedoch eine mögliche

Bildung von Acetaldehyd aus Ethanol durch eine geringe Alkoholdehydrogenase-Aktivität im Gehirn an, und zwar sollte eine geringe Ethanoloxidation im Gehirn von etwa 1 nmol/min/g Gehirn ablaufen (VESOLO et al 1972).

Eine Aktivitätsänderung der Aldehyddehydrogenase im Gehirn könnte auch erhöhte Acetaldehydgehalte hervorrufen. Zwei Werte für die k_m der Aldehyddehydrogenase wurden in gefrorenen und aufgetauten Mitochondrienpräparaten beobachtet: $1,0 \cdot 10^{-4}$ mol und $1,3 \cdot 10^{-6}$ mol, die Konzentration des Acetaldehyds in Zellkern. Mitochondrien, Zytosol und Synapsenfraktionen betrugen 0,33, 0,80, 0,22 und 0,66 nmol mg Protein⁻¹ Minute⁻¹ (HASSINEN et al 1974). HASSINEN et al (1974) weisen darauf hin, daß das Nervengewebe eine NAD-abhängige Aldehyddehydrogenase mit breiter Substratspezifität besitze, die bei dem Metabolismus der biogenen Amine - von denen man weiß, daß sie als neurale Überträgersubstanzen wirken - eine physiologische Rolle spielen mag. Da die Affinität der Aldehyddehydrogenase für Acetaldehyd sehr hoch sei, könnten die geringen Acetaldehydkonzentrationen, die nach Ethanolaufnahme im Blut vorhanden sind, den Metabolismus der Nervenzellen beeinflussen (HASSINEN et al 1974).

Interessant ist hier auch die Arbeit von INOUE und LINDROS (1981), die die Aldehyddehydrogenase in Proben von der Großhirnrinde zweier Männer (beide Kaukasier) nach Verkehrstod bestimmten. Die dritte Probe stammte aus der Großhirnrinde eines 29 Jahre alten Mannes, der nach Herzinfarkt verstarb. Die Aldehyddehydrogenase wurde fluorometrisch bestimmt. Etwa die Hälfte der Aldehyddehydrogenase-Aktivität stand nach Verwendung von Acetaldehyd als Substrat mit der Mitochondrienfraktion (enthielt Mitochondrien und Synaptosomen) in Verbindung, 10 bis 15 % waren der

zytosolischen Fraktion und weniger als 10 % der mikrosomalen Fraktion zuzuschreiben. Die Kernfraktion enthielt wenig Aktivität. Die Verteilung der Aktivität war bei Acetaldehydkonzentrationen von 0,12 und 6 mM ziemlich ähnlich, obwohl eine etwa 4 mal höhere Aktivität bei höheren Substratkonzentrationen beobachtet wurde. Das weist darauf hin daß im menschlichen Gehirn wie im Rattenhirn (KOIVULA et al 1981, HASSINEN et al 1974) ein Enzym, das einen großen Teil der Gesamtkaktivität ausmacht und entsprechend hohe Affinität zu aliphatischen Aldehyden zeigt, in der mitochondrial-synaptosomalen Fraktion vorhanden ist.

Die mitochondriale, mikrosomale und zytosolischen Fraktionen wurden genauer untersucht. Die k_m -Werte mit Acetaldehyd als Substrat waren etwa $3-4 \cdot 10^{-6} M$ und $3-6 \cdot 10^{-4} M$. Da der Einfluß einer Verunreinigung mit anderen Fraktionen nicht ausgeschlossen werden konnte, sind diese Werte jedoch nur geschätzt. Es konnte keine Aktivität bei Substratkonzentrationen unter 50 μM gefunden werden. Daher scheint eine low- k_m Aldehyddehydrogenase nur auf die mitochondriale Fraktion beschränkt zu sein. Die Aldehyddehydrogenase in jeder Fraktion hatte eine höhere Affinität für Indol 3 - Acetaldehyd als für Acetaldehyd, wie durch die low- k_m -Werte für die aromatischen Aldehyde gezeigt wurde.

PIETRUSZKO et al (1981) beobachteten eine Gehirn-Aldehyddehydrogenase, die bei Lagerung in der Kälte relativ stabil ist.

INOUE und LINDROS (1981) schließen auf die Gegenwart einiger verschiedener Aldehyddehydrogenase-Isozyme im menschlichen Gehirn.

Die Gegenwart von 3 mitochondrialen Isozymen wird in einer älteren Studie von ERWIN und DEITRICH (1966) beobachtet.

Die Studie von PIETRUSZKO et al (1981), die sich auf unfractioniertes Material von Menschen-Gehirn stützt, konnte bei Autopsie nur zwei Haupt-Isozyme nachweisen. Auf der anderen Seite zeigten Elektrophoresogramme von Menschengehirn-Homogenaten, die von HARADA et al (1978) veröffentlicht wurden, daß vier verschiedene Aldehyddehydrogenase-Isozyme existieren könnten.

Rattengehirn scheint ebenfalls unterschiedliche Aldehyddehydrogenase zu enthalten (KOIVULA et al 1981).

Die subzelluläre Verteilung der Aldehyddehydrogenase im menschlichen Gehirn gleicht vermutlich der in der menschlichen Leber, welche auch verschiedene Isozyme enthält (KOIVULA 1975).

Obwohl die Aldehyddehydrogenase-Aktivität im Gehirngewebe nur einige Prozente derer, die in der Leber gefunden wurden, ausmachen sollte, zeigen die Ergebnisse von INOUE und LINDROS (1981), daß das menschliche Gehirn nichtsdestoweniger eine reichliche Kapazität besitzt, um beides zu oxidieren: endogen gebildete biogene Amine und exogene Aldehyde, d.h. auch Acetaldehyd, der während der Ethanoloxidation gebildet wird. In Tab. 14 ist die subzelluläre Verteilung der Aldehyddehydrogenase in menschlichen Gehirnen dargestellt.

Da der Acetaldehyd, obwohl im Blut der meisten Kaukasier beinahe abwesend, nach Alkoholgenuß (LINDROS et al 1980, STOWELL et al 1980c) im Blut von Asiaten (MIZOI et al 1979) wie auch im Blut einiger Alkoholiker (siehe oben) akkumulieren kann, kann daher die Möglichkeit eines Übertritts ins Gehirn und damit verbunden eine direkte Wirkung auf Nervengewebe nicht ausgeschlossen werden.

		% totaler Aktivität		
		Probe		
Fraktion		1	2	3
Zellkern		12	5	39*
mitochondrial		43	53	26
mikrosomal		4	5	--
zytosolisch		12	14	11
Recovery		71	77	76
totale Aktivität	0,12 mM	12,8	10,4	14,0
(nmol NADH/g Gewebe	6 mM	51	46	64
pro Minute)				

Tab. 14

Subzelluläre Verteilung von Aldehyddehydrogenase in Gehirnproben von Menschen

Fluorimetrische Analyse der Aldehyddehydrogenase mit 0,12 mM Acetaldehyd als Substrat (nach INOUE und LINDROS 1981)

* Diese Fraktion der Autopsie war mit Mikrosomen und Mitochondrien stark verunreinigt, vermutlich infolge einer unvollständigen Homogenisierung

In Tab. 15 stellten INOUE und LINDROS (1981) die maximalen spezifischen Aktivitäten der Gehirn-Aldehyddehydrogenase in subzellulären Fraktionen dar.

Fraktion	$V_{\max}$ (nmol/min. mg Protein)	
	Substrat	
	Acetaldehyd	
aus Mitochondrien	2,01 $\pm$ 0,26	1,37 $\pm$ 0,55
aus Microsomen	0,48 $\pm$ 0,23	2,00 $\pm$ 0,52
aus dem Zytosol	0,52 $\pm$ 0,16	0,19 $\pm$ 0,03*

Tab. 15

Maximale spezifische Aktivitäten der Gehirnaldehyd-
dehydrogenase in subzellulären Fraktionen (nach
INOUE und LINDROS 1984)

Es sind die Mittelwerte von je 3 Proben angegeben.
 $V_{\max}$ -Werte wurden durch die Hofstee plots ($v(v/s)$)
gewonnen

*Die Substrathemmung trat bei über 200 μM ein

Neuere Versuche mit Ratten (COHEN et al 1980) be-
schritten einen anderen Weg: Im Mittelpunkt der Studie
stand die Katalase, die im Gehirn in kleinen subzellular-
lären Teilchen, den Mikroperoxisomen, enthalten ist
(McKENNA et al 1976). Es konnte dabei gezeigt werden,
daß durch eine Katalase in Verbindung mit endogenem
 H_2O_2 Ethanol im Gehirn zu Acetaldehyd metabolisiert
werden kann.

Der Katalasegehalt wurde im Gehirn-Parenchym dargestellt,
das von Erythrozyten und Kapillaren gereinigt wurde.
Ethanol veränderte den Spiegel von Aminotriazol im
Gehirn nicht. Die Versuche wurden am Corpus Striatum
und am Frontalhirn durchgeführt.

Die Methode basierte auf der H_2O_2 -abhängigen Inhibition
der Gehirn-Katalase in vivo durch 3-Amino-1,2,4-Triazol
und ihrer Hemmung durch Ethanol.

Folgende Reaktionen spielten bei der Untersuchung eine Rolle:



Die irreversible Hemmung der Katalase durch Aminotriazol läuft über eine Reaktion der Verbindung 1 mit Aminotriazol ab. Diese Hemmung kann durch Verbindungen blockiert werden, die durch Verbindung 1 oxidiert werden. Ethanol ist eine solche Substanz. Eine Verhinderung der Hemmung der Gehirn-Katalase in vivo durch vorherige Gabe von Ethanol ist ein indirekter Beweis für die Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd im Rattengehirn.

Da die Katalase im Gehirn nicht homogen verteilt ist, wird auf die Möglichkeit hingewiesen, daß Acetaldehyd lokal im Gehirn gebildet wird und lokal subzellulär agiert. Die spezielle Lokalisation der Mikroperoxisomen in Katecholaminneuronen bei der Ratte im Locus caeruleus, der Zona compacta, der Substantia nigra, dem Nucleus A₁ der Medulla mag auf spezielle Wirkungen bei diesen Neuronen hinweisen (McKENNA et al 1976). Andere Orte für die Mikroperoxisomen sind Oligodendrozyten, Astrozyten und Ependymzellen an der Grenze vom 3. zum 4. Ventrikel.

Es werden aber auch noch andere Möglichkeiten für eine Verstoffwechslung von Ethanol im Gehirn vorgeschlagen: RASKIN und SOKOLOFF wiesen Spuren einer Alkoholdehydrogenase-ähnlichen Aktivität in Gehirn-Homogenaten nach.

Ein anderer Weg sei über die Bildung von reaktiven Hydroxylradikalen während der Autooxidation von Ascorbat oder anderer endogener Substrate zu beschreiten (COHEN 1977). Auch das Cytochrom P-450 dürfte eine Rolle spielen (HAUNT und DUVE 1976).

Interessant ist an dieser Stelle auch die Untersuchung von PETERSON und KIESSLING (1977). Sie untersuchten die Acetaldehydkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis von Sprague-Dawley-Ratten (siehe unten) und schlossen aus ihren Ergebnissen, daß der Acetaldehyd die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und daß die Acetaldehydkonzentration im Liquor von der Acetaldehydkonzentration im cerebralen Blut abhängig ist. Vom Liquor aus kann dann der Acetaldehyd ohne große Schwierigkeiten in das Gehirngewebe eintreten.

Die Autoren versuchten den möglichen Zufluß und den Metabolismus des Acetaldehyds in Abb. 21 zu veranschaulichen.

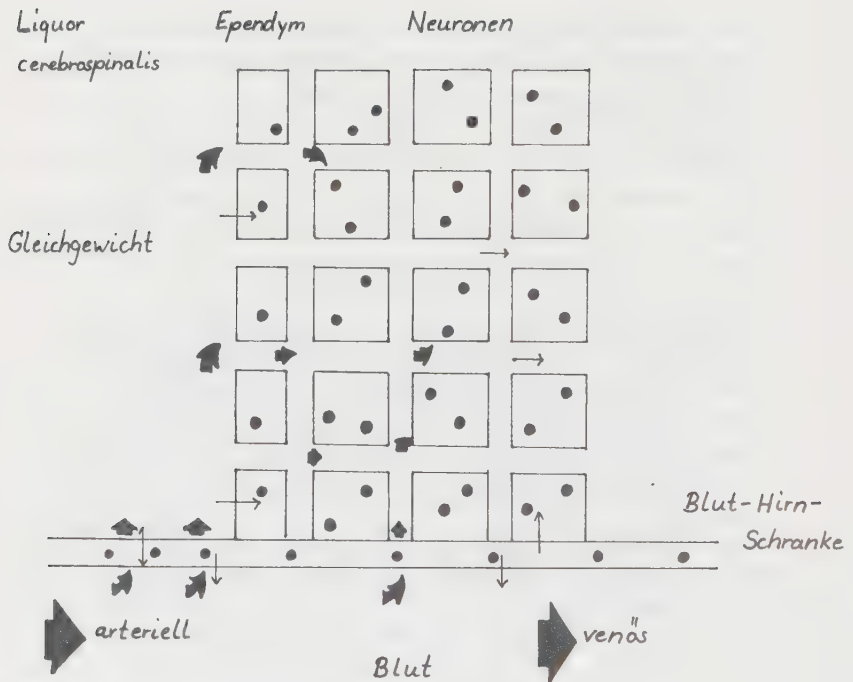


Abb. 21

Der Acetaldehyd-Metabolismus im Gehirn (nach PETERSON und KIESSLING 1977)

Die Pfeile zeigen den Fluß und die Konzentration des Acetaldehyds an. Die Punkte repräsentieren die vermutete Lokalisation der Aldehyddehydrogenase

Der Acetaldehyd tritt vom arteriellen Blut her hauptsächlich durch den gefäßreichen Plexus Choroideus in den Liquor und in das Gehirn ein. Ein Teil des Acetaldehyds wird durch eine $\text{low-}k_m$ -Aldehyddehydrogenase metabolisiert, die sich im Plexus Choroideus befindet.

Vom Liquor aus diffundiert der Acetaldehyd in das Gehirngewebe. Ein Teil des Acetaldehyds gelangt direkt durch die Kapillarwände in das Gehirnparenchym und wird vermutlich in den Kapillarwänden und durch das umgebende Gewebe metabolisiert durch eine low- k_m -Aldehyddehydrogenase.

PETTERSON und KIESSLING (1977) fanden eine Acetaldehydkonzentration im Gehirngewebe bei Abwesenheit von Aldehyddehydrogenase-Hemmstoffen von 1-10 μM beim normalen Ethanol-Metabolismus.

Die low- k_m -Aldehyddehydrogenase in den kapillarnahen Zellen und im Liquor cerebrospinalis ist nach PETTERSON und KIESSLING (1977) wahrscheinlich während des normalen Ethanol-Metabolismus (Acetaldehydkonzentration im Liquor etwa 30 μM) abgesättigt. Nur wenn der Acetaldehydspiegel im arteriellen Blut 50 μM überschreitet, ist auch die gesamte low- k_m -Aldehyddehydrogenase im Gehirn abgesättigt. Die Acetaldehydkonzentration ist vermutlich im Gehirngewebe, das in unmittelbarer Nähe zu den Kapillaren liegt, und in den Ventrikeln höher als im übrigen Gehirn.

Im folgenden soll nun auf einzelne Acetaldehydbestimmungen im Gehirn eingegangen werden.

KLEIN (1945) bestimmte eine Acetaldehydkonzentration im Gehirngewebe von 75 $\mu\text{l/g}$ Gehirngewebe und eine Ethanolkonzentration in Blut und Gehirn von $75 \pm 10 \mu\text{mol/g}$.

Interessant ist auch der Metabolismus von Acetaldehyd durch das Gehirn von Albinoratten in vivo (RIDGE 1963). Dazu wurde den Tieren 3 ml 30 % (v/v) Ethanol/150 g Lebendgewicht über eine Magensonde zugeführt. Verschiedentlich gab man den Tieren Disulfiram (4 ml/150 g Körpergewicht) 16 Stunden vor Ethanolgabe. Anschließend

wurden sie durch flüssigen Sauerstoff getötet. Die Acetaldehydbestimmung erfolgte nach STOTZ (1943).

Es konnte dabei eine Acetaldehydkonzentration im Gehirn von 0,026 bis 0,074 $\mu\text{mol/g}$ Gehirngewebe ermittelt werden.

SIPPEL (1974) bestimmte den Acetaldehydgehalt im Gehirn von weiblichen Wistar-Albino-Ratten, denen er 65 mmol Ethanol/kg Körpergewicht i.p. 30 Minuten vor der Blutentnahme verabreicht hatte. Das Gehirn wurde noch in situ in flüssigem Stickstoff gefroren, anschließend pulverisiert und in 4 ml eiskalter 0,6 M Perchlorsäure mit 25 mM Thioharnstoff suspendiert, gemischt und zentrifugiert. Die Bestimmung des Acetaldehyds erfolgte durch die Head-Space-Methode.

Es zeigte sich 30 Minuten nach Ethanolgabe ein Acetaldehydgehalt im cerebralen Blut von 100 bis $360 \cdot 10^{-6}\text{M}$. Es wurde jedoch keine bedeutende Acetaldehydkonzentration im Gehirn gefunden, wenn der Acetaldehydspiegel im cerebralen Blut unter $250 \cdot 10^{-6}\text{M}$ lag.

Die Abhängigkeit der Acetaldehydkonzentration im Gehirn von der Acetaldehydkonzentration im cerebralen Blut ist Abb. 22 zu entnehmen.

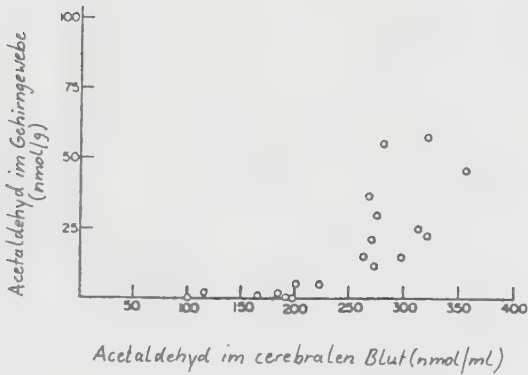


Abb. 22

Abhängig der Acetaldehydkonzentration im Gehirn von der Acetaldehydkonzentration im cerebralen Blut (nach SIPPEL 1974)

Acetaldehydkonzentrationen im Gehirn bei verschiedenen Acetaldehydspiegeln im cerebralen Blut. Die Gehirnproben (ausgenommen Pons, Medulla oblongata, Cerebellum, die seitlichen Teile der cerebralen Hemisphären und die Bulbi Olfactorii) wurden in situ gewonnen und gemischtes arterio-venöses Blut aus den Gehirngefäßen entnommen. Die angegebenen Werte wurden auf die Blutgehalte in den Proben korrigiert. Die durchschnittliche Verunreinigung der Proben mit Blut bestimmte man über die Cyanmethämoglobin-Methode nach KLEIN (1945). Sie betrug 75 μ l/g Gewebe. Die Blut- und Gehirn-Ethanolspiegel erreichten 30 Minuten nach Ethanolinjektion 75 ± 10 μ mol/g.

SIPPEL (1974) vermutete als mögliche Erklärung für die Unbestimmbarkeit von Acetaldehyd im Gehirn, wenn die cerebrale Blut-Acetaldehydkonzentration kleiner als

$250 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ ist, daß die Kapillarwände im Gehirn eine Aldehyddehydrogenase-Aktivität besitzen könnten. Dieses Kapillarenenzym würde als wirkungsvolle Blut-Hirn-Schranke für exogenen Acetaldehyd wirken, bis seine Kapazität gesättigt ist. Der Vorschlag wird unterstützt durch die Vermutung, daß ein Teil der im Organismus vorhandenen DOPA-Decarboxylase und der Monoaminooxidase (MAO) im Rattengehirn in den Wänden der cerebralen Kapillaren lokalisiert ist, wo sie eine sehr wirkungsvolle Enzymbarriere für L-DOPA bilden (BERTLER et al 1966, DE LA TORRE 1972). Die Aldehyd-oxidierende Aktivität mag eine ähnliche Verteilung haben wie die MAO (ERWIN und DEITRICH 1966); die oxidative Desaminierung von Aminen könnte andererseits in einer Akkumulation von Aldehyden resultieren, von denen bekannt ist, daß sie pharmakologische Aktivität besitzen (TABAKOFF et al 1972).

SIPPEL (1974) vermutete als Erklärung für die beobachtete Blut-Hirn-Schranke auch die Bindung des Acetaldehyds an Plasmaproteine. Diese gebundenen Teilchen wären somit aufgrund ihrer Größe nicht fähig, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Um dies nachzuweisen, dialysierte er heparinisiertes Vollblut in der Gegenwart von Acetaldehyd und Ethanol. Es zeigte sich jedoch kein Hinweis einer solchen Bindung des Acetaldehyds an Proteine.

Als weitere Ursache für die niedrigen Acetaldehydkonzentrationen im cerebralen Blut wäre eine Bindung des Acetaldehyds an Erythrozyten in Erwägung zu ziehen. Es könnte somit nicht der gesamt vorhandene Acetaldehyd in das Gehirngewebe übertreten (ERIKSSON 1977d). Schlüssige Beweise hierfür stehen jedoch noch aus.

LITTLETON et al (1974) fanden dagegen bei Mäusen folgende Acetaldehydgehalte im Gehirn: 0,137 bis 0,17 $\mu\text{mol/g}$

nach Ethanolgabe.

Auch TABAKOFF et al (1976) beobachteten erhöhte Acetaldehydspiegel im Gehirn von Mäusen, und zwar speziell bei jenen Tieren, die Ethanol als Getränk mieden, d.h. bei der Sorte DBA/2J (vgl. oben). Dazu wurde Mäusen der Sorten C57BL/6J und DBA/2J 3 g Ethanol/kg Körpergewicht i.p. verabreicht und der Acetaldehyd im Blut gaschromatographisch gemessen. Der Acetaldehyd im Gehirn wurde durch eine Modifikation der Methode von DURITZ und TRUITT (1964) bestimmt. Den Blutgehalt im Gehirn ermittelte man durch Messung des relativen Hämoglobingehaltes von Gehirn und Blut und korrigierte die Gehirn-Acetaldehydwerte entsprechend.

Eine andere Möglichkeit wäre die Korrektur der Verunreinigung der Gehirnproben durch cerebrales Blut über die Cyanhämoglobinbestimmung nach KLEIN (1945).

Die Grenze der Empfindlichkeit lag bei etwa 2 nmol Acetaldehyd/g Gehirngewebe.

Die gewonnenen Ergebnisse sind in Tab. 16 dargestellt.

Acetaldehyd-
spiegel

Perchlorat +
Thioharnstoff

Blut ($10^{-6}M$)

C57BL/6J-Mäuse

73 ± 12 (6)

DBA/2J-Mäuse

199 ± 38 (4)

$HClO_4$ + Thioharnstoff

Gehirn nmol/g

C57BL/6J-Mäuse

30 Minuten Äquilibration

$6,4 \pm 2,2$ (11)

4-5 Stunden

$4,2 \pm 1,2$ (5)

Gehirn nmol/g

DBA/2J-Mäuse

30 Minuten Äquilibration

$17,3 \pm 6,8$ (4)

Tab. 16

Blut- und Gehirn-Acetaldehydspiegel (nach
TABAKOFF et al 1976)

TABAKOFF et al (1976) fanden weiter, daß der Blut-Acetaldehyd den Gehirn-Acetaldehyd nach Ethanolgehalt nicht reflektiert.

Der Blut-Acetaldehyd war bei DBA/2J-Mäusen bedeutend höher als bei C57BL/6J-Mäusen. Da das entnommene Gehirngewebe in diesem Versuch Blut enthielt, wurde der Acetaldehyd entsprechend korrigiert. Der Metabolismus von Acetaldehyd durch das Gehirn der C57BL/6J-Mäuse betrug bei $23^{\circ}C$ 104 ± 54 nmol/min/g Gehirn.

TABAKOFF et al (1976) zogen als Erklärung für die gefundenen niedrigen Acetaldehydspiegel im Gehirn folgendes heran:

Die niedrigen Acetaldehydspiegel im Gehirn könnten durch einen aktiven Metabolismus dieser Verbindung im Gehirn verursacht sein: er soll mehr als 100 nmol Acetaldehyd/min/g Gehirn etwa 90 Minuten nach Injektion von Ethanol betragen. TABAKOFF et al (1976) konnten bei nahezu völliger Sättigung mit Acetaldehyd zeigen, daß Mäusegehirngewebe Acetaldehyd schneller metabolisieren kann, als dem Gehirn vom Blut her geliefert werden konnte.

Nimmt man eine Durchblutung des Gehirns von 0,8 ml Blut/min/g Gehirn an, so wird der Acetaldehyd dem Gehirn nach TABAKOFF et al schätzungsweise zu 50 nmol/min/g angeliefert. Eine mögliche Inhibition der Bildung von 5-HIAA aus Serotonin oder eine Konkurrenz des Acetaldehyds im Gehirn mit anderen Aldehyden wird hier auch diskutiert.

LIN (1975) bestimmte ebenfalls die Blut- und Gehirnspiegel von Acetaldehyd bei C57BL/6J-Mäusen, die Ethanol dem Wasser als Getränk vorziehen, und bei DBA/2J-Mäusen, die von sich aus eine EthanolLösung als Getränk vermeiden. Die Versuchsdurchführung wurde bereits oben bei der Bestimmung der Blut-Acetaldehydkonzentrationen beschrieben.

LIN (1975) fand für die C57BL/6J-Mäuse einen Gehirns-Acetaldehydspiegel von $0,074 \pm 0,003$ $\mu\text{mol/g}$ Gehirn und bei den DBA/2J-Tieren von $0,072 \pm 0,002$ $\mu\text{mol/g}$ Gehirngewebe. Obwohl sich, wie oben bereits erwähnt, hier die Blut-Acetaldehydwerte bei beiden Arten von Mäusen beträchtlich voneinander unterscheiden, ist die Differenz der Gehirns-Acetaldehydspiegel bei beiden Arten nur sehr gering. In Tab. 17 sind die gewonnenen Ergebnisse veranschaulicht.

Messungen	C57BL/6J	DBA/2J
Experiment I:		
Mäuse, die vorher fasteten		
Anzahl der Mäuse	8	6
Schlafzeit (min)	77	270
Mittelwert $\pm$ S.E.M.	83,2 $\pm$ 12,6	225 $\pm$ 36,8
Blut-Ethanol		
(M, Serum $\pm$ S.E.M.)	2,17 $\cdot 10^{-3}$	2,85 $\cdot 10^3$
Gehirn-Ethanol		
(mg/g $\pm$ S.E.M.)	3,619 $\pm$ 0,112	3,231 $\pm$ 0,080
Blut-Acetaldehyd		
(M $\pm$ S.E.M.)	6,18 $\cdot 10^{-5} \pm 1,57 \cdot 10^{-6}$	4 $\cdot 10^{-5} \pm 1,95 \cdot 10^{-6}$
Gehirn-Acetaldehyd		
(μ g/g $\pm$ S.E.M.)	3,163 $\pm$ 0,146	3,177 $\pm$ 0,084

Tab. 17

Ethanol- und Acetaldehydkonzentrationen in Serum und Gehirngewebe von C57BL/6J- und DBA/2J-Mäusen nach dem Erwachen (nach LIN 1975)

1977 bestimmten TABAKOFF et al erneut die Blut- und Gehirnacetaldehydkonzentrationen bei DBA/2J- und C57BL/6J-Mäusen, wobei die DBA/2J-Mäuse bei einmaliger Zufuhr einer höheren Dosis von Ethanol (3 g/kg Körpergewicht) viel höhere Werte zeigten als die C57BL/6J-

Mäuse. Eine chronische Ethanolgabe (3 g/kg Körpergewicht, 14 Tage lang) führte dagegen zu erheblich gesteigerten Acetaldehydkonzentrationen im Gehirn bei den C57BL/6J-Mäusen, wie Tab. 18 zu entnehmen ist.

Generell waren auch bei dieser Untersuchung die Acetaldehydkonzentrationen im Gehirn niedriger als im Blut. Die Ursache hierfür wurde von den Verfassern (wie auch von SIPPEL 1974) in einer metabolischen Barriere gesehen.

Rasse	Blut		Gehirn	
	Ethanol ($10^{-3}M$)	Acetaldehyd ($10^{-6}M$)	Ethanol ($\mu mol/g$)	Acetaldehyd ($nmol/g$)
nüchtern C57BL/6	$56,3 \pm 8,1$ (12)	$87,9 \pm 18,8$ (10)	$49,8 \pm 8,4$ (10)	$9,8 \pm 1,1$ (10)
mit Ethanol vorbelastete C57BL/6	$48,5 \pm 7,7$ (9)	$86,0 \pm 13,2$ (6)	$44,3 \pm 10,1$ (9)	$20,7 \pm 4,9^{**}$ (9)
nüchtern DBA/2	$66,7 \pm 13,8$ (10)	$118,7 \pm 28,8$ (10)	$57,0 \pm 9,7$ (10)	$18,5 \pm 5,8^{***}$ (10)
mit Ethanol vorbelastete DBA/2	$41,8 \pm 8,0$ (5)	$106,5 \pm 14,8$ (5)	$36,1 \pm 1,8$ (5)	$17,1 \pm 6,5$ (5)

Tab. 18

Ethanol- und Acetaldehydspiegel in Blut und Gehirn nach Ethanolbelastung bei nüchternen und mit Ethanol vorbelasteten Mäusen (nach TABAKOFF et al 1977)

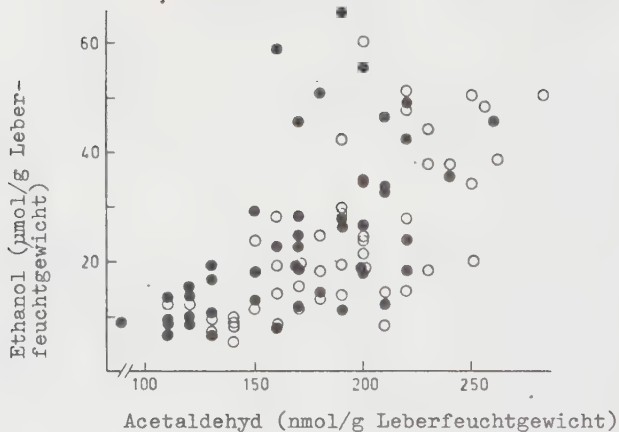
* Die Untersuchungen wurden 90 Minuten nach einer Injektion von 3 g Ethanol/kg Körpergewicht durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte aus dem Schwanz der Tiere unmittelbar vor ihrer Dekapitierung. Die vorbehandelten Mäuse erhielten 14 Tage lang ein Flüssigfutter mit einem Ethanolgehalt von 7 % (v/v) (C57BL/6) oder 5 % (v/v) (DBA/2). Die Ethanolgabe zur Bestimmung der Blut- und Gehirnspiegel erfolgte nach 24-stündiger Ethanolkarenz

TABAKOFF et al (1977) fanden also nach Ethanolbelastung bei den nicht vorbehandelten C57BL/6J-Mäusen etwa halb so große Acetaldehydspiegel im Gehirn als bei den nicht vorbehandelten DBA/2J-Mäusen.

Dies steht aber in Widerspruch zu LIN (1975), bei dem sich nach Ethanolbelastung die Gehirn-Acetaldehydspiegel nicht wesentlich unterschieden bei beiden Arten, vielmehr zeigten die C57BL/6J-Mäuse etwas höhere Werte (vgl. oben).

ERIKSSON und SIPPEL (1977) beobachteten bei ihren Untersuchungen über die Verteilung und den Metabolismus von Acetaldehyd bei Ratten während der Ethanoloxidation eine Unabhängigkeit des Acetaldehydspiegels in Leber und Blut (Abb. 23, 24, 25). Sie konnten bei den Trinkversuchen von männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (n = 96) keinen Acetaldehyd im Gehirn nachweisen.

Sie bezweifelten auch eine hohe Oxidationskapazität des Gehirns für Acetaldehyd und vermuteten im Falle einer hohen Oxidationskapazität des Gehirns für Acetaldehyd in Abb. 26 eine lange, gekrümmte Kurve und nicht den steilen Anstieg der nahezu 45°-Kurve.



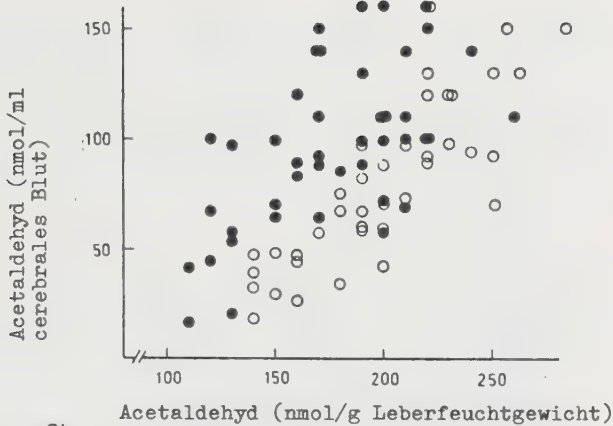


Abb. 24

Zusammenhang zwischen der Acetaldehydkonzentration in der Leber und im cerebralen Blut (nach ERIKSSON und SIPPEL 1977)

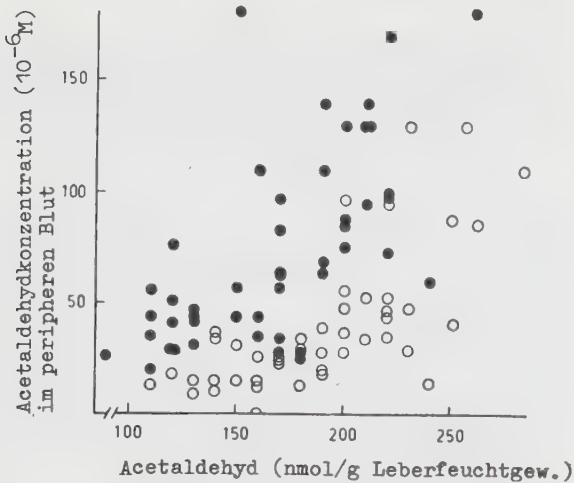


Abb. 25

Beziehung zwischen dem Acetaldehydgehalt in der Leber und dem peripheren Blut

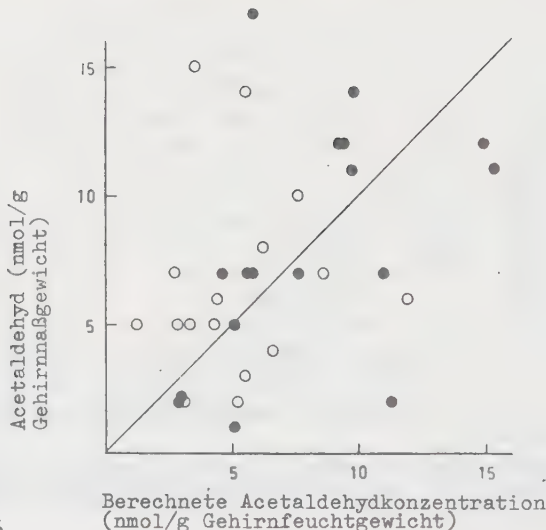


Abb. 26

Gehirn-Acetaldehydkonzentration während der Ethanoloxidation (nach ERIKSSON und SIPPEL 1977)

Die errechnete Acetaldehydkonzentration entspricht der erwarteten Acetaldehydkonzentration, die durch Verunreinigung der schockgefrorenen Gehirnproben mit cerebralem Blut hervorgerufen wurde. Die Diagonale im Diagramm entspricht einem Verhältnis von beobachtetem Acetaldehyd im Gehirn: Betrag der errechneten Acetaldehydkonzentration = 1

ERIKSSON und SIPPEL kommen schließlich zu dem Schluß, daß nur mit höheren Acetaldehydkonzentrationen im cerebralen Blut meßbare Acetaldehydkonzentrationen im Gehirn gefunden werden können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß ERIKSSON und SIPPEL (1977) für hohe Gehirn-Acetaldehydkonzentrationen während der Ethanoloxidation folgende Faktoren in Betracht ziehen:

- große arterielle Blut-Acetaldehydkonzentrationen über $200 \cdot 10^{-6} \text{M}$
- Ethanol-Metabolismus im Gehirn (siehe oben)
- verminderte Oxidation von Acetaldehyd in cerebralen Kapillaren oder im Gehirn.

f) Acetaldehydgehalte im Liquor cerebrospinalis

Alle bisher aufgeführten Versuche zur Bestimmung des Acetaldehyds im Gehirn wurden anhand von Tierstudien durchgeführt. Wie bereits erwähnt, sind Versuche am Menschen nicht vertretbar. Obwohl der Acetaldehydgehalt im Gehirn nach Exitus bestimmt werden kann (vgl. INOUE und LINDROS 1981), sind wohl Analogieschlüsse auf in vivo-Werte beim Menschen nur mit Vorsicht zu ziehen.

Eine Möglichkeit würde sich jedoch in der Bestimmung des Acetaldehyds über den Liquor cerebrospinalis anbieten.

Bei Tierversuchen wurden bedeutende Mengen von Acetaldehyd nach Ethanol-Intoxikation im Liquor gefunden, der die Gehirnkonzentrationen genauer widerspiegeln sollte, als es beim Blut der Fall ist.

PETTERSON und KIESSLING (1977) bestimmten die Acetaldehydkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis und im Blut während des Ethanol-Metabolismus in Abwesenheit und Anwesenheit verschiedener Aldehyddehydrogenase-Inhibitoren.

Die Versuchstiere (weibliche Sprague-Dawley-Ratten) erhielten 0,5, 1,0, 1,5 und 2,0 g Ethanol/kg Körpergewicht. 90 Minuten nach Ethanolgabe erfolgte die Acetaldehydbestimmung. PETTERSON und KIESSLING fanden dabei einen Acetaldehydspiegel im Liquor cerebrospinalis von etwa $30 \mu\text{M}$, wenn die Acetaldehydkonzentration

im Blut über $20 \mu\text{M}$ lag.

Steigerten sie den Blut-Acetaldehydspiegel durch Infusion von Acetaldehyd auf etwa $50 \mu\text{M}$, so stieg auch der Acetaldehyd im Liquor an.

Die Abhängigkeit des Acetaldehydspiegels im Liquor von der Acetaldehydkonzentration im peripheren Blut veranschaulicht Abb. 27.

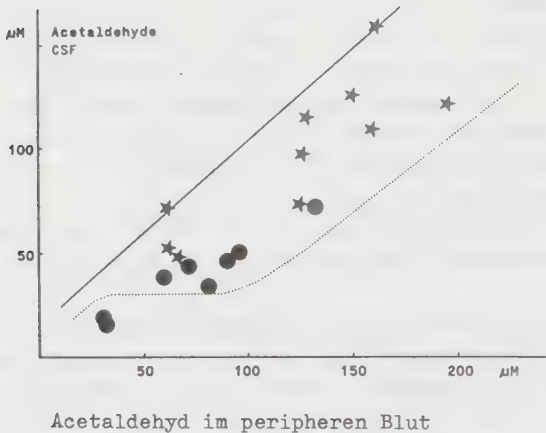


Abb. 27

Der Acetaldehydspiegel im Liquor cerebrospinalis als eine Funktion des Acetaldehydspiegels im peripheren Blut (nach PETERSON und KIESSLING 1977)

Durchgezogene Linie = Cyanamidgabe

gepunktete Linie = normaler Ethanol-Metabolismus mit Infusion von Acetaldehyd

● Werte nach Vorbehandlung mit Disulfiram

★ Werte nach Vorbehandlung mit Coprin

Die Blut-Acetaldehydsteigerung durch Cyanamid korrelierte mit erhöhten Acetaldehydkonzentrationen im Liquor und wurde durch eine Hemmung der low- k_m -Aldehyddehydrogenase im Gehirn erklärt.

Disulfiram verursachte nicht die gleiche Hemmung, wogegen Coprin die Gehirn-Aldehyddehydrogenase im selben Maße blockierte. PETERSON und KIESSLING (1977) lehnen daher eine enzymatische Blut-Hirnschranke für den Acetaldehyd ab.

STOWELL et al (1980b) untersuchten den Liquor cerebrospinalis von 5 stark mit Ethanol vergifteten Alkoholikern. Die Proben wurden durch Lumbalpunktion entnommen. Makroskopisch klare Proben mit keiner oder nur geringer Verunreinigung wurden direkt in 4 bis 10 Vol. von eiskalter 0,6 M Perchlorsäure aufgenommen und die Überstände auf Acetaldehyd und Ethanol durch Headspace-Gaschromatographie untersucht. Die dabei gewonnenen Werte sind Tab. 19 zu entnehmen.

Proband	Alter	Acetaldehyd (10^{-6} M)	Ethanol (10^{-3} M)	Protein mg/l
1	48	2,7	68	300
2	47	4,8	60	342
3	40	<1	152	479
4	27	<1	95	442
5	57	4,5	175	663

Tab. 19

Acetaldehyd- und Ethanolkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis bei Alkoholikern nach Alkoholintoxikation (nach STOWELL et al 1980b)

Es zeigte sich, daß der Acetaldehyd im Liquor nicht oder nur zu sehr geringen Konzentrationen nachgewiesen werden konnte. Die gefundenen Werte beliefen sich auf $0 - 5 \cdot 10^{-6}$ M. Sie sind nicht höher als jene Acetaldehydwerte im Blut normaler Probanden, die eine mäßige Dosis von Ethanol metabolisierten .

Weiterhin ist fraglich, ob die gefundenen Acetaldehydwerte aufgrund einer möglichen artefaktischen Bildung von Acetaldehyd aus Ethanol während der Perchlorsäure-Behandlung entstanden oder durch mit Blut verunreinigten Liquor zu erklären sind, was die wirklich in vivo

vorhandene Acetaldehydkonzentration erhöhen würde. Außerdem wird auch in Erwägung gezogen, daß Acetaldehyd im Gehirn in vivo überhaupt nicht vorhanden sein könnte.

STOWELL et al (1980b) schließen daher aufgrund ihrer Ergebnisse darauf, daß der Acetaldehyd das Gehirn möglicherweise in Konzentrationen erreicht, die zu niedrig sein mögen, um eine pharmakologische Bedeutung erlangen zu können, und daß der Metabolismus von Acetaldehyd bei Alkoholikern nicht anders sein mag als bei anderen Probanden.

Auch LINDROS und HILLBOM (1979) stellten im Liquor kaum meßbare Acetaldehydgehalte ($0 - 5 \cdot 10^{-6} \text{M}$) bei Alkoholikern nach Alkoholbelastung fest.

Nach ihnen betrug die durchschnittliche Acetaldehydkonzentration im Liquor nur $2 - 3 \cdot 10^{-6} \text{M}$, was in starkem Gegensatz zu den entsprechenden Blut-Acetaldehydspiegeln steht, die von $32 - 121 \cdot 10^{-6} \text{M}$ schwankten. Sie verneinen eine artefaktische Bildung von Acetaldehyd im Liquor cerebrospinalis und nehmen weiter an, daß der Acetaldehyd wegen seiner guten Fettlöslichkeit die Blut-Hirn- und die Blut-Liquor-Schranke gut zu passieren vermag.

Seine Konzentration im Liquor cerebrospinalis könnte jene in der Extrazellulärflüssigkeit des Gehirngewebes gut widerspiegeln, wenn man die Ähnlichkeit zwischen der Funktion des choroidalen und cerebralen Kapillarepithels und zwischen dem Liquor und der extrazellulären Flüssigkeit betrachtet (LINDROS und HILLBOM 1979).

Tierexperimente (SIPPEL 1974) haben gezeigt, daß die Wände der zentralen Kapillaren eine ausreichend große enzymatische Kapazität besitzen, um durchtretenden Acetaldehyd bei Blut-Konzentrationen, die viel höher

liegen, als sie in dieser Studie geschätzt werden wirkungsvoll zu entfernen. Vorausgesetzt, daß die cerebrale Acetaldehydproduktion entsprechend unbedeutend ist, könnten jene Ergebnisse dahingehend verstanden werden, daß das menschliche Gehirn, sogar jenes von Alkoholikern, bei schwerer Alkoholintoxikation, keinen oder nur sehr wenig Acetaldehyd enthält.

Folglich wird darauf geschlossen, daß der Acetaldehyd bei Menschen eine geringere Rolle bei Alkoholintoxikation, Alkoholunverträglichkeit und Alkoholsucht spielt, als vielfach angenommen wird.

Zusammenfassend werden im folgenden die von den verschiedenen Autoren ermittelten Acetaldehydkonzentrationen nach Ethanolbelastung in Blut, Gehirn und Liquor cerebrospinalis aufgelistet.

Autor	Probanden	Methode	Ethanolbelastung	AcH-Konzentration ($10^{-5}M$)	Bemerkungen
Majchrowicz u. Mendelson 1970	Alkoholiker (15)	GC	Gabe von Bourbon oder Korn Blut-Ethanolkonzentration ₄ $2,17 \cdot 10^{-4} - 8,89 \cdot 10^{-2} M$	2,5 - 3,41 0,909-1,82	AcH-Bestimmung vor, während und nach 10 - 15 Tage langer Ethanol-Intoxikation
Collins 1975	Alkoholiker	GC	Ethanolgabe oral	0,9-5 20,4	Alkoholiker nach Ethanolgabe Alkoholiker während des Entzuges
Rawat 1977	Alkoholiker (männl. und weibl.)	GC	0,78 g/kg Körpergewicht in 20 % Verdünnung	7,3 6,7	30 min nach Ethanol 60 min nach Ethanol
Stovell et al 1980	Nichtalkoholiker Gesund, männl.	GC	0,2 g/kg Körpergewicht für Personen, die 9 Std vorher fasteten 1,2 g/kg Körpergewicht für Personen mit leichtem Frühstück	0,6-1,1	

Tab. 20

Acetaldehydkonzentrationen im Blut von Alkoholikern und Nichtalkoholikern nach Ethanolbelastung

AcH = Acetaldehyd

Autor	Probanden	Methode	Ethanolbelastung	AcH-Konzentration ($10^{-5}M$)	Bemerkungen
Brien u. Loomis 1978	1 männl. Nichtalkoholiker	GC	0,5 g/kg Körpergewicht in 15 % Verdünnung	2,72 0,68	30 min nach Ethanolgabe nach Entgiftung
Machata u. Prokop 1971	10 Probanden	GC	Blut-Ethanolkonzentration nach Gabe von Wein, Bier oder Wein- brand: $1,74 \cdot 10^{-5}M$	$5,75 \cdot 10^{-2}$	5 Probanden nüchtern 5 Probanden mit leichtem Imbiß vorher AcH-Max. 120 min nach Trinkende
Truitt u. Walsh 1971				1	
Mendelson 1970			Ethanolgabe	2270	Maximale Acetaldehydkonzentration

Tab. 21

Acetaldehydkonzentrationen im Blut von Alkoholikern und Nichtalkoholikern nach Ethanolbelastung

AcH = Acetaldehyd

Autor	Probanden	Methode	Ethanolbelastung	AcH-Konzentration (10 ⁻⁵)	Bemerkungen
Korsten et al 1975	11	GC	54 - 33 mM 54 - 33 mM	4,27 ^{+0,12} 2,65 ^{-0,15}	Ethanol i.v. 6 Prob.=chron.Alkohol. 5 Prob.=Nichtalkoholiker
Dembiec et al 1976	Nichtalkoholiker Alkoholiker		Ethanolbelastung	2 4	
Nijm et al 1978	13 Probanden männl.	GC	2,39-9,13 10 ⁻² M im Blut Mittel: 4,99 10 ⁻² M	1,36 - 15 Mittel: 7,95	2-4 Tage nach Ethanol- entgiftung AcH unbestimmbar
Lindros, Hillbom 1979			-	2 - 5	
Stowell et al 1979		GC	1,2 g Ethanol/kg Körpergewicht	0,5 - 1	
Pikkarainen et al 1979	3 Nichtalkohol- liker 6 Alkoholiker	GC	0,8 g Ethanol/kg Körpergewicht	0,1	"freier" AcH im Plasma
		GC	20 % Verdünnung 36,1-82,4 mM im Blut	0,03-0,2	Wegen Ethanolvergiftung in Behandlung
	4 Alkoholiker	GC	2,3-12,8 mM im Blut	-	
Schuckit und Rayeses 1979	304 gesunde Probanden	GC	0,5 ml Ethanol/kg Körpergewicht	7,61	Probanden mit Eltern oder Geschwistern, die Alkoholiker sind Kontrollprobanden, ohne Alkoholiker in der Verwandtschaft
				4,55	
Stowell et al 1980b	5 Probanden	GC	1,2 g Ethanol/kg Körpergewicht 10 % erheblicher Ethanolkonsum	0,6 - 1,1	
	16 Probanden	GC		0,05 - 10,7	

Tab. 22 Acetaldehydkonzentrationen im Blut von Alkoholikern und Nichtalkoholikern nach Ethanolbelastung

Autor	Probanden	Methode	Ethanolbelastung	AcH-Konzentration ($10^{-5}M$)	Bemerkungen
Stowell et al 1980c	5 männl. 4 weibl.	Enzymat.	1,0 g/kg Körpergewicht in Form von Wodka, Gin in 50 % Verdünnung	0-3 · 10 ⁻¹	Ethanolgenuß 1,5 - 2,0 Stunden vor Blutabnahme, im Plasma im Vollblut im Lungenblut
				0-12 · 10 ⁻¹	
				4,2 · 10 ⁻¹	
Mizoi et al 1980	63 gesunde Japaner	GC	0,4 g/kg Körpergewicht Sake, 16 % Ethanol- gehalt Blut-Ethanolkonzentra- tion ($10^{-5}M$):	10,45 · 10 ⁻¹	0,5 Stunden nach Ethanolkonsum
				9,78	
				2,61	
				9,78	
			2,83	2,73 · 10 ⁻¹	Nichtfluser
				2,50 · 10 ⁻¹	"

Tab. 23

Acetaldehydkonzentrationen im Blut nach Ethanolbelastung

AcH = Acetaldehyd

Autor	Probanden	Methode	Ethanolbelastung	AcH-Konzentration ($10^{-5}M$)	Bemerkungen
Littleton et al 1974	Maus	GC	Ethanol inhaliert Ethanol inhaliert + Pyrazol i.p.	1,55-1,68 1,61-1,79	
Lindros et al 1975	Ratte	GC	1,5 g/kg Körpergewicht i.p. in 10 %iger Lösung	3,4 $\pm$ 2,1	bei Futtermittel A
Lin 1975	Maus C57BL/6J(10) Maus DBA/2J(10)	GC	4,2 mg/g Körpergewicht in 30 %iger Lösung	5,16 $\pm$ 0,16 3,99 $\pm$ 0,19	16 h vorher Nahrungskarenz
Tabakoff et al 1976	Maus C57BL/6J Maus DBA/2J	GC	Ethanol i.p.	7	
		GC		20	
Petterson u. Kiesling 1977	Ratte	GC	0,5, 1,0, 1,5, 2,0 g/kg Körpergewicht	1,3-5,7 1 -6,3	A. Carotis Schwanzspitze
Pikkarainen 1979	Pavian	GC	mit Ethanolbelastung ohne Ethanolbelastung	0,39 $\pm$ 0,08 0,18 $\pm$ 0,03	

Tab. 24

Acetaldehydkonzentrationen im Blut von Tieren nach Ethanolbelastung

AcH = Acetaldehyd

Autor	Probanden	Methode	Ethanolbelastung	AcH-Konzentration ($\mu\text{mol/g}$)	Bemerkungen
Klein 1945	Albinoratten	Enzym.	75 $\pm$ 10 $\mu\text{mol/g}$ Gehirne- thanolkonzentration	75 $\mu\text{l/g}$	Zufuhr von Ethanol über eine Magensonde wenn der Blut-AcH in cereb. Kap. 250 nmol/ml
Ridge 1963	Albinoratten	Stotz 1943	3 ml 30 % Ethanol/ 150 g Lebendgewicht	0,026-0,074	Zufuhr von Ethanol über eine Magensonde wenn der Blut-AcH in cereb. Kap. 250 nmol/ml
Sippel 1974	Wistar-Albino- Ratten	Enzym.	65 mmol Ethanol/kg i.p.	-	Zufuhr von Ethanol über eine Magensonde wenn der Blut-AcH in cereb. Kap. 250 nmol/ml
Littleton et al 1974	Maus	Enzym.	Ethanolbelastung	0,137-0,17	Ethanol inhaliert
Tabakoff et al 1976	Maus C57BL/6J Maus DBA/2J	GC	3 g Ethanol/kg i.p.	0,006 0,0173	Ethanol inhaliert
Tabakoff et al 1977	Maus C57BL/6J Maus DBA/2J	Enzym.	3 g Ethanol/kg i.p. Ethanol im Gehirn ($\mu\text{mol/g}$) 49,8 $\pm$ 8,4 44,3 $\pm$ 10,1 57,0 $\pm$ 9,7 36,1 $\pm$ 1,8	AcH (nmol/g) 9,8 $\pm$ 1,1 $\cdot 10^{-3}$ 20,7 $\pm$ 4,9 $\cdot 10^{-3}$ 18,5 $\pm$ 5,8 $\cdot 10^{-3}$ 17,1 $\pm$ 6,5 $\cdot 10^{-3}$	nüchtern C57BL/6J C57BL/6J Ethanolbelastung DBA/2J nüchtern DBA/2J Ethanolbelastung
Lin 1975	Maus C57BL/6J Maus DBA/2J	GC GC	4,2 mg Ethanol/kg "	0,074 $\pm$ 0,003 0,072 $\pm$ 0,002	DBA/2J Ethanolbelastung
Eriksson, Sippel 1977	Sprague-Dawley- Ratte	GC	Ethanolbelastung	0	DBA/2J Ethanolbelastung

Tab. 25

Acetaldehydkonzentration im Gehirn von Tieren nach Ethanolbelastung
AcH = Acetaldehyd

Autor	Probanden	Methode	Ethanolbelastung	AcH-Konzentration ($10^{-6}M$)	Bemerkungen
Stowell et al 1980b	Probanden mit Alkoholver- giftung	GC	Ethanolkonzentration 60-175 nmol/l	0 - 5	Lumbalpunktion
Lindros u. Hillbom 1979	Alkoholiker		Ethanolbelastung	2 - 3	bei Blut-Acetaldehyd $32 - 121 \cdot 10^{-6} M$
Pettersson u. Kiessling 1977	Sprague-Dawley- Ratte		0,5 1,0, 1,5 u. 2,0 g Ethanol/kg Körperge- wicht	30	
AcH-Konzentration im cerebralen Blut: Sippel 1974				100-360	

Tab. 26

Acetaldehydkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis nach Ethanolbelastung

AcH = Acetaldehyd

3. Diskussion

In den diskutierten Arbeiten wurden vor und nach Alkoholbelastung Acetaldehydkonzentrationen von 10^{-2} bis 10^{-7} M gemessen, wobei sich jedoch bei den meisten Untersuchungen nach Ethanolbelastung Werte um 10^{-5} M zeigten. Die Ursachen für die beobachteten Differenzen mögen nicht zuletzt in Ungenauigkeiten bzw. in den unterschiedlichen, in ihrer Präzision abweichenden Bestimmungsverfahren sowie auch in der Probandenwahl zu suchen sein. Zwar bestimmten einige Autoren die Leberwerte ihrer Versuchspersonen, um Probanden mit offensichtlichem Leberschaden auszuschließen. Dies geschah jedoch sicherlich nicht bei allen Untersuchungen. Daß eine Leberschädigung zu sehr viel höheren Blut-Acetaldehydspiegeln führen kann, wurde gezeigt. Es muß auch berücksichtigt werden, daß einmal die Probanden vor der Ethanolbelastung nüchtern waren, ein anderes Mal aber die Teilnehmer vorher Nahrung zu sich genommen hatten. Die jeweils verabreichte Ethanoldosis sowie die Konzentrationen der zugeführten Lösungen beeinflussen ebenfalls die Acetaldehydspiegel. Besonders interessant sind die Arbeiten,

die Blut-Acetaldehydspiegel bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern im Vergleich untersuchten sowie jene mit der Konstellation "Flusher" und "Nicht-flusher" bzw. Zugehörigkeit zu Alkoholikerfamilien und Probanden ohne "Alkoholiker-Familienanamnese". Hierbei kommt auch mehr oder weniger deutlich zum Ausdruck, daß für Alkoholiker nach Alkoholbelastung ein höherer Blut-Acetaldehydspiegel angenommen werden kann, als für Nichtalkoholiker (vgl. KORSTEN et al 1975, DEMBIEC et al 1976, PIKKARAINEN et al 1979, SCHUCKIT und RAYSES 1979, MIZOI et al 1980).

Wie weiterhin gezeigt werden konnte, herrscht noch keine Klarheit über in-vivo-Acetaldehydkonzentrationen im Gehirn. Zwar weisen einige Autoren Acetaldehyd im Gehirn von Tieren nach, insbesondere bei jenen selektiv auf Ethanolbevorzugung ausgewählten Ratten (TABAKOFF et al 1976, LIN 1975), jedoch sind die gefundenen Werte sehr widersprüchlich. Hohe Werte sind vielfach auf artefaktische Bildung von Acetaldehyd bzw. auf Fehler bei der Bestimmung selbst zurückzuführen.

Andere Autoren fanden dagegen überhaupt keinen Acetaldehyd im Gehirn bzw. beobachteten eine Abhängigkeit von cerebralen Blut-Acetaldehydspiegeln. Ebenso sind die Acetaldehydkonzentrationen im Liquor cerebros spinalis beim Menschen umstritten.

Aus diesem Grunde erscheint es zumindest als fraglich, ob dem Acetaldehyd hinsichtlich der Wirkungen des Ethanol¹⁾s auf das Gehirn eine so große Bedeutung zugemessen werden kann, wie sie viele Autoren betonen, d.h. es ist aufgrund seiner vermutlich sehr geringen Konzentration im Liquor und speziell im Gehirn unklar, ob er entsprechende Reaktionen bzw. Beiträge

zu Verbindungen mit pharmakologischer Aktivität tätigen bzw. leisten kann.

Hinsichtlich dieser Problematik ist noch eine Klärung erforderlich.

II. Erhöhte Acetaldehydgehalte nach Alkoholaufnahme und Antabusgabe

1. Disulfiram

a) Geschichtlicher Rückblick

Bereits 1910 wurde durch HAAS und HEIM auf dem Internationalen Kongreß über industrielle Hygiene in Brüssel die Feststellung vorgetragen, daß Kohlenstoffdisulfid (CS_2) nach Alkoholgenuß bei Arbeitern Gesichtsröte, Schwindel und Übelkeit hervorruft.

In den späten Dreiger Jahren wurden organische Schwefelverbindungen als Scabicide in die Medizin eingeführt (HAMMARSKJOLD 1943), sie fanden Verwendung gegen intestinalen Wurmbefall. Dabei zeigten sich unangenehme Erscheinungen bei gleichzeitigem Genuß von Alkohol (HALD und JACOBSEN 1948).

Disulfiram (Antabus, Tetraäthylthiuramdisulfid, TETD) wurde früher in der Gummiindustrie als Antioxidans verwendet. Folglich machte WILLIAMS (1937) die Beobachtung, daß Arbeiter, die mit Tetraäthylthiuramdisulfid und mit Tetramethylthiuramdisulfid arbeiteten, nach einem Glas Bier bereits Gesichtsrötung und andere Intoxikationserscheinungen zeigten, die auch unter dem Begriff Flushsymptomatik zusammengefaßt werden können und jenen Erscheinungen bei einem Alkoholrausch entsprechen.

Bald darauf führten HALD et al (1948) Antabus im Sinne einer Aversionstherapie gegen die Alkoholabhängigkeit ein. Der Erfolg dieser "Anti-Alkohol-Droge" wurde folgenden Wirkungen bei zusätzlichem Alkoholgenuß zugeschrieben:

Gesichtsflush, Tachykardie, Herzklopfen, Atemlosigkeit, Hypotonie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen. Diese unangenehmen Erscheinungen nach Alkoholgenuß, Disulfiram-Alkohol-Reaktion (DAR) genannt, sollten den Alkoholiker vor weiterem Alkoholgenuß abhalten. Disulfiram, das am Anfang seines Einsatzes bei der Behandlung von Alkoholikern als eine Art Wunderdroge betrachtet wurde, birgt jedoch auch Gefahren in sich.

b) Antabus in der Therapie

- pharmakologische Eigenschaften

Die Problematik der Antabusgabe bei Alkoholikern liegt in den zahlreich beobachteten Zwischenfällen, darunter einige Todesfälle, wenn Alkoholiker trotz Gabe dieser Droge große Mengen Ethanol zu sich genommen hatten bzw. wenn ihnen heimlich Antabus durch Therapeuten oder Familienangehörige in das Essen gemischt wurde. Solche Vorfälle führten zu einer intensiveren Untersuchung der pharmakologischen Wirkungen dieser Verbindung.

In der Aversionstherapie gegen Alkohol kann die Anwendung von Disulfiram auf zwei Arten erfolgen:

- a) peroral in Tagesdosen von 100 bis 400 mg,
- b) als subkutanes Implantat (1000 bis 1600 mg),

wobei der peroralen Gabe die größere Wirkung, gemessen an dem Ausmaß der auftretenden unangenehmen Erscheinungen wie Flush usw. zugeschrieben wird (KWENTUS et al 1979).

Nach oraler Verabreichung erfolgt die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt rasch, scheint jedoch unvollständig zu sein, 5 bis 20 % erscheinen im Stuhl (SAUTER et al 1976).

FRIED und BAKER (1977) beobachteten bei Versuchen mit Ratten, daß Disulfiram im Magen durch die Anwesenheit von reduzierenden Äquivalenten teilweise zerstört werden kann. Über die Absorptionsrate von implantiertem Disulfiram ist wenig bekannt (SAUTER et al 1976).

FAIMAN et al (1980) studierten die Verteilung und Elimination von radioaktivem markiertem Disulfiram bei Ratten nach oraler und intraperitonealer Gabe von S^{35} -Disulfiram als Einzeldosis von 7 mg/kg Körpergewicht. Dieses wurde rasch absorbiert bei beiden Anwendungsarten. Nieren, Pankreas, Leber und Gastrointestinaltrakt zeigten die größte Speicherung der Radioaktivität, wobei der Wert im Gehirn am geringsten war. Hierbei konnte kein Unterschied zwischen intraperitonealer und peroraler Gabe von Disulfiram beobachtet werden. 7 % der verabreichten Dosis wurden im Faeces und etwa 12 % im Atem als CS_2 ausgeschieden.

S^{35} -Disulfiram wurde rasch metabolisiert zu S^{35} -Diäthylthiocarbamat-Glucuronid und S^{35} -anorganisches Sulfat. Annähernd 93 % der Radioaktivität konnten 48 Stunden nach peroraler oder intraperitonealer Gabe registriert werden.

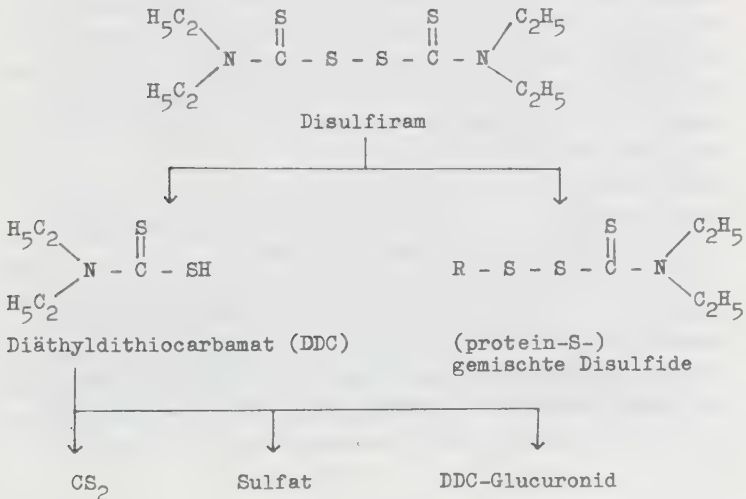
Die Elimination von Disulfiram geht langsam vor sich. Reaktionen mit Ethanol können daher noch 5 bis 7 Tage nach einer einfachen Dosis Disulfiram auftreten, sehr selten wurden sogar noch Reaktionen 14 Tage nach Disulfiramgabe beobachtet.

WOOLLEY et al (1980) weisen auf eine Akkumulation von

Disulfiram in Fettdepots aufgrund seiner hohen Fettlöslichkeit und die dadurch verursachte verlangsamte Ausscheidung von Disulfiram und seinen Metaboliten hin.

Dagegen konnte kein freies, unmetabolisiertes Tetraäthylthiuramdisulfid von anderen Autoren in Serum, Leber oder Urin bei Versuchstieren oder beim Menschen gefunden werden (SAUTER et al 1976). Nach intraperitonealer Applikation bei Ratten konnte Diäthylthiocarbamat im Serum nur für eine kurze Zeit nachgewiesen werden; zudem wurden gemischte Disulfide mit Protein gebildet (STRÖMME 1966). STRÖMME benutzt ebenfalls S^{35} -Tetraäthylthiuramdisulfid und zeigte die in vitro- und in vivo-Bildung von gemischten Disulfiden mit Serum- oder Leberproteinen

Nach SAUTER et al (1976) werden Disulfiram und seine reduzierte Form wie folgt abgebaut:



Diäthylthiocarbamat wird weiterhin metabolisiert zu CS_2 , Sulfat und Diäthylthiocarbamat-Glucuronid. Ein bedeutender Teil von zugeführtem Tetraäthylthiuramdisulfid wird in der Atemluft als CS_2 eliminiert. CS_2 ist ein wirksames Gift, das durch seine Verbindung mit Pyridoxamin einen Pyridoxinmangel erzeugt. Die Toxizität des Abbauproduktes Diäthylamin ist beträchtlich größer als die von Disulfiram selbst, seine physiologische Wirkung jedoch wenig erforscht.

Disulfiram wird also endogen in Verbindungen von höherer Toxizität und vermutlich bedeutender biochemischer Aktivität umgewandelt (SAUTER et al 1976).

- Problematik der Antabusgabe

Disulfiram selbst kann bereits unangenehme Wirkungen hervorrufen, die sich u.a. in Sedierung, metallischem Geschmack und leichten gastrointestinalen Störungen äußern. Auch kann der Serumcholesterolspiegel gesteigert werden, was jedoch durch Pyridoxin verhindert werden kann (MAJOR und FOGER 1978). Weiterhin wurden Wirkungen auf das Nervensystem beobachtet, wie periphere Neuropathie, motorische Inkoordination, Neuritis des Nervus Opticus, ein akutes organisches Gehirnsyndrom, axonale Degeneration und Katatonie (REISBERG und NERO 1978, HALEY 1979).

Eine Toxizität für das zentrale Nervensystem bei höheren Dosen und bei älteren Patienten mit reduzierter Leberfunktion kann angenommen werden.

Disulfiram verlangsamt den Metabolismus von einigen Arzneimitteln bzw. verlängert ihre Halbwertszeit, indem es die Alkoholdehydrogenase, Aldehyddehydrogenase, Dopamin- β -Hydroxylase und andere mikrosomale Enzyme der Leber hemmen soll (VERELL et al 1971), worauf aber unten noch ausführlicher eingegangen wird. Es kann

einen gesteigerten antikoagulativen Effekt bei Patienten hervorrufen, die orale Antikoagulantien nehmen, sowie Ataxie und Psychosen mit Isoniazid und gesteigerte Toxizität von Phenytoin und trizyklischen Antidepressiva bewirken. Da es auch teratogen wirken kann, sollte es während der Schwangerschaft vermieden werden.

Besonders beeindruckend sind jedoch die Reaktionen, die bei gleichzeitigem Alkoholgenuß auftreten und hier genauer beleuchtet werden sollten.

Die Stärke der Reaktion hängt dabei vom Individuum selbst, der Dosierung von Disulfiram und dem Ausmaß des Ethanolkonsums ab.

Leichte unangenehme Reaktionen können schon mit 7 ml Ethanol auftreten, entsprechend etwa dem Genuß eines halben Schnapsglases Likör. Nach 5 bis 10 Minuten treten dabei Hitzegefühl und Gesichtsfush auf (PETRONI und CARDONI 1979). Die dafür verantwortliche Vasodilatation durch Disulfiram kann bis zum Schock führen.

Stärkere Reaktionen äußern sich in Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Durst, Atemschwierigkeiten, Brustschmerzen, Hypotonie, orthostatischen Synkopen, Verwirrungszuständen und Schwindel. Diese Erscheinungen können von 30 Minuten bis zu einigen Stunden anhalten. In den extremsten Fällen wurden respiratorische Depression, Herzversagen, Arrhythmien, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Kollaps, Konvulsionen und schließlich ein tödlicher Ausgang beobachtet. Dabei kann eine Disulfiramreaktion auf Alkohol besonders für Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Leberzirrhose, Hypothyreoidismus, Epilepsie, cerebralen Schäden und chronischer oder akuter Nephritis gefährlich sein.

Als Behandlung der Disulfiram-Alkohol-Reaktion wird bei ernsteren Fällen vorgeschlagen: Blutdruck aufrechterhalten, Schockbehandlung, Verwendung von Sauerstoff und Sauerstoff-Kohlendioxid-Mischungen. Eine massive Dosis von Ascorbinsäure intravenös soll die von Disulfiram induzierte Inhibition der zellulären Oxidation vermeiden (ELENBAAS et al 1979).

WOOLLEY et al (1980) beschrieben einen Zwischenfall nach einer akuten Disulfiramüberdosis:

Bei dem Probanden handelte es sich um einen 24 Jahre alten Mann, der seit 7 Jahren Alkoholiker war und ungefähr 1,2 Liter Whisky pro Tag zu sich nahm. Die Leberwerte waren leicht erhöht, das aufgezeichnete EKG normal, sonst war der Proband gesund. Zu Beginn des Versuches erhielt er am 8. Februar 1979 28 Tabletten Disulfiram zu einer Einzeldosis von 250 mg/Tag. Am 15. März 1979 wurde er im Koma in das Krankenhaus eingeliefert. Gemäß den Berichten von Freunden hatte der Patient 14 bis 19 Stunden vor Einlieferung alle 28 Tabletten (7 g) nach Alkoholgenuß auf einmal eingenommen und setzte daraufhin seinen Alkoholkonsum fort.

Drei Stunden vor Einlieferung wurde er schläfrig, zeigte Flush und übergab sich wiederholt. Dann fiel er in tiefen Schlaf, von dem er gelegentlich erwachte, um sich zu übergeben. Nach der Einlieferung beobachtete man eine Atemfrequenz von 25/min, Herzschlag 118/min unregelmäßig, Blutdruck 80/60, kein Fieber. Der Patient wurde katheterisiert und bekam Sauerstoff insuffliert. Eine Salzlösung wurde infundiert: 1 Liter innerhalb der ersten 90 Minuten, dann 150 ml/h mit 40 mval KCl/l. Eine 40 mg-Dosis von Furosemid wurde intravenös gegeben. 4 bis 5 Stunden nach Einlieferung nahm die Atemfrequenz auf 40/min zu und der Patient

entwickelte einen beachtlichen Bronchospasmus, nach 12 Stunden jedoch nahm die Atemfrequenz auf 18/min ab. 12 Stunden nach Einlieferung war der Patient wieder voll bei Bewußtsein. Der Blutdruck stieg nach 12 Stunden auf 120/70 bis 140/90. Während der hypotonen Phase zeigte der Patient Oligurie, nach Furosemidgabe betrug das Urinvolumen jedoch beinahe 2 Liter. Der Puls fiel nach 12 Stunden auf 100/min. Das EKG zeigte 4 bis 5 Stunden nach Einlieferung eine geringe Arrhythmie. Die Blut-Alkoholkonzentration, die bei Einlieferung 178,5 mg/dl betrug, fiel auf 0 nach 11 Stunden. 15 Stunden nach Einlieferung verließ der Patient auf eigene Verantwortung bereits wieder das Krankenhaus.

Ziemlich bald stellte man fest, daß die Disulfiram-Alkohol-Reaktion eine verblüffende Ähnlichkeit zu Reaktionen hat, die nach Acetaldehyd-Injektion auftreten: Gesichtsröte, Hyperventilation, Tachykardie usw. Dies führte dazu, daß man sie erhöhten Acetaldehydkonzentrationen im Körper zuschrieb, jedoch wurden auch gegenteilige Ergebnisse veröffentlicht.

KITSON (1977) beobachtete gesteigerte Blut-Acetaldehydspiegel nach Disulfiramgabe. Er schreibt die Disulfiram-Alkohol-Reaktion aber nicht nur einer Akkumulation von Acetaldehyd zu, sondern zieht noch zusätzliche Faktoren wie die Insuffizienz der Glucuronsäurekonjugation, die Freisetzung von Serotonin, Wirkungen von Plasmaproteinen und die Inhibition der Dopamin- β -Hydroxylase und die damit verbundene Senkung des Gewebsspiegels an Norepinephrin in Betracht. Eine gegenteilige Ansicht wird aber von LAKE et al (1977) vertreten.

RABY (1954) stellte fest, daß die Infusionen von ähnlichen Acetaldehydkonzentrationen in den Kreislauf, wie sie bei der Disulfiram-Alkohol-Reaktion beobach-

tet wurden (Blut-Acetaldehydkonzentration von $1,36 - 5,68 \cdot 10^{-2} \text{M}$, abhängig von der Alkoholmenge und der Disulfiramdosis) nicht genau dieselben Reaktionen wie jene hervorrufen.

PERMAN beschrieb (1962) bei Infusion von Acetaldehyd eine Hypertension durch direkt sympathomimetische Wirkung von Acetaldehyd, wogegen die Disulfiram-Alkohol-Reaktion durch Vasodilatation und Hypotension charakterisiert ist. NAKANO et al (1974) konnten an Hunden sogar zeigen, daß eine Behandlung mit Disulfiram einige Kreislaufwirkungen des Acetaldehyds umkehrt.

Die Wirkung von Disulfiram auf die Blut-Acetaldehydkonzentration soll hier beleuchtet werden.

2. Zusammenhang der Antabusreaktion mit den Blut-Acetaldehydspiegeln

Auf die möglichen Ursachen für erhöhte Blut-Acetaldehydspiegel bei der Disulfiram-Alkohol-Reaktion soll nun genauer eingegangen werden.

a) Wirkungen von Disulfiram auf die Aldehyddehydrogenase

Es wurde beobachtet, daß nach Disulfiramgabe der Blut-acetaldehydspiegel beträchtlich erhöht ist, nach Thiuram wesentlich stärker sogar als nach Disulfiram (FREUNDT und NETZ 1977). Dieselben Thiuramdosen bewirkten eine signifikante Verlangsamung der Elimination von intravenös zugeführtem Acetaldehyd, was auf eine Hemmung der Aldehyddehydrogenase/Aldehydoxidase hindeutet und zur Erklärung der erhöhten Blut-Acetaldehydgehalte während der Anwesenheit von Ethanol mit beitragen mag. In der gleichen Studie wird darauf hingewiesen, daß Substanzen, die eine $\text{S}=\text{C}^-$ -Gruppe besitzen (Thiurame) die Ursache von Interaktionen von

Ethanol im Körper sein mögen. Eine Störung im Alkoholabbau mit erhöhtem Acetaldehydgehalt wird nach Gabe dieser Verbindungen angenommen. Nach FREUNDT und NETZ (1977) variiert der Eintritt erhöhter Spiegel quantitativ und hängt vom Typ der Thiuram-Alkyl-Gruppe ab. Außerdem soll die Wirksamkeit der Thiurame mit steigender Anzahl von Kohlenstoff-Atomen an den Seitenarmen des Moleküls abnehmen.

Die von FREUNDT und NETZ (1977) gewonnenen Ergebnisse sind in den Abb. 28 bis 31 dargestellt.

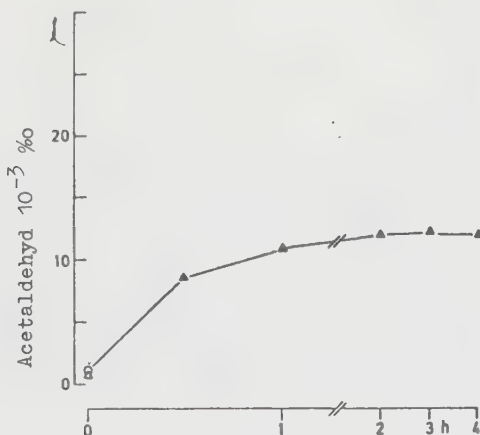


Abb. 28

Acetaldehydkonzentrationen im Blut von erwachsenen Kaninchen nach Vorbehandlung mit Disulfiram (nach FREUNDT und NETZ 1977)

Disulfiram wurde peroral verabreicht (1 g/kg = 10 ml/kg) in Suspension 16 Stunden vor Gabe von 1 g/kg von 50 %igen Ethanol i.p. (in physiologischer Kochsalzlösung)

▲ = Ergebnisse von 5 männlichen Kaninchen gemischter Rassen mit einem Körpergewicht von 2,5 bis 3,5 kg.

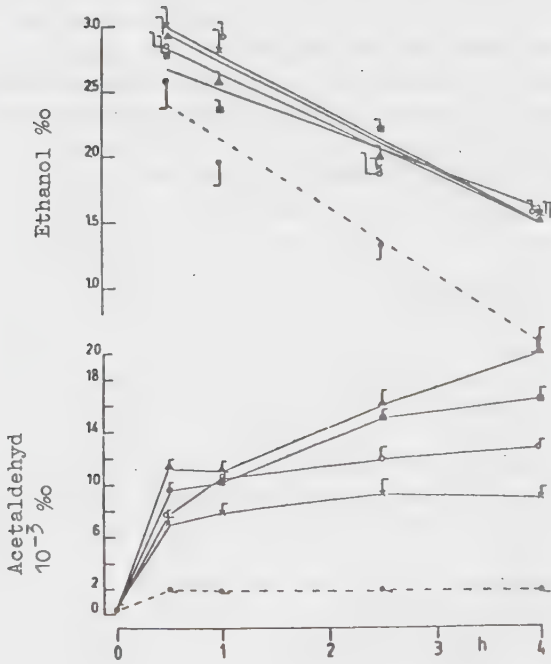


Abb. 29

Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen nach Ethanol- und Thiurambelastung (nach FREUNDT und NETZ 1977)

Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen gemessen:

- nach 2 g/kg Ethanol intraperitoneal (6 Kontrolltiere) und 16 Stunden nach zusätzlicher oraler Gabe von Thiuram zu einer Dosis von 0,0625 g/kg Körpergewicht,
- nach Gabe von 0,25 g Disulfiram/kg Körpergewicht (n = 4)
- ▲ 1,0 g Disulfiram/kg Körpergewicht (n = 4)

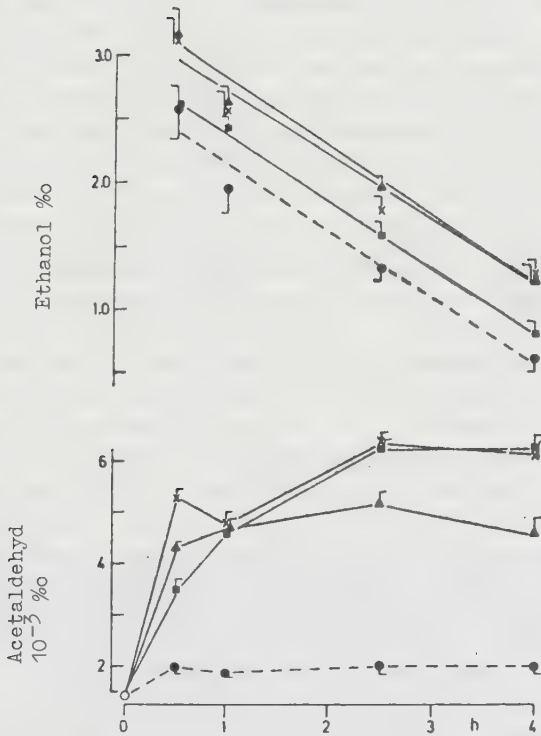


Abb. 30

Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen, gemessen nach $\bullet$ 2 g Ethanol/kg Körpergewicht i.p. (Kontrolltiere $n = 6$) und 20 Minuten nach zusätzlicher intraperitonealer Vorbehandlung mit 50 mg Natriumdiäthylthiocarbamat ($n = 4$ in beiden Versuchen)

n = Anzahl der Ratten für jeden Punkt der Kurve.

Jeder Punkt gibt einen Mittelwert an.

o = Nullwert

(nach FREUNDT und NETZ 1977)

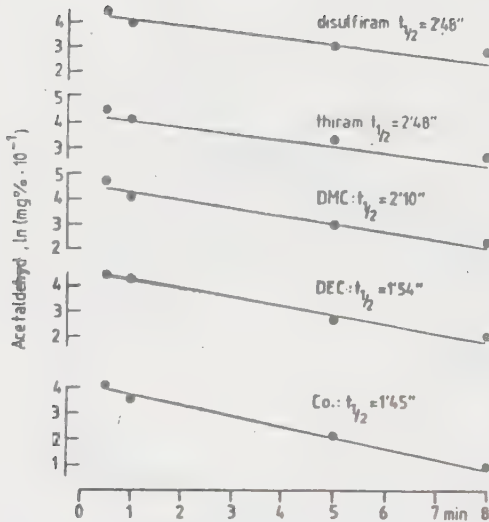


Abb. 31

Blut-Acetaldehydkonzentrationen, gemessen nach intravenöser Gabe von 1 mmol Ethanol/kg Körpergewicht (Kontrolltiere) und 20 Minuten nach zusätzlicher Gabe von 50 mg Natriumdimethyldithiocarbamat (DMC)/kg Körpergewicht und von Natriumdiäthylthiocarbamat (DEC) oder 16 Stunden nach peroraler Vorbehandlung mit 1 g Thiram und Disulfiram/kg Körpergewicht. Ein Punkt der Kurven repräsentiert den Mittelwert von Versuchen mit jeweils 4 Ratten für jedes Zeitintervall. $t_{1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit im Blut (nach FREUNDT und NETZ 1977)

DEITRICH und ERWIN (1970) untersuchten die Aldehyddehydrogenase in Rattenlebermitochondrien und der überstehenden Flüssigkeit, indem der Umfang der NADH-Produktion aus NAD und Aldehyd verfolgt wurde. Obwohl bekannt ist, daß Disulfiram ein viel stärkerer Inhibitor der Aldehyddehydrogenase in vivo ist als Diäthylthiocarbamat, bewirkt jede dieser Verbindungen bei Ratten eine Abnahme der Enzymaktivität in der Leber, wie in Tab. 27 dargestellt ist.

Sehr ähnliche dosisabhängige Kurven wurden erhalten bei der Annahme, daß Diäthylthiocarbamat einer Reoxidation zu Disulfiram in vivo unterzogen wird. Die Abnahme und die Wiederkehr der Aktivität der Enzyme in den Mitochondrien und im Überstand nach Disulfiramgabe waren identisch im Zeitverlauf. Die Wiederkehr der Aktivität kann durch Cycloheximid blockiert werden. Diese Ergebnisse zeigen, daß Disulfiram ein irreversibler Inhibitor der Aldehyddehydrogenase in vivo ist (DEITRICH und ERWIN 1970). INOUE et al (1978) postulieren bei Studien des Metabolismus von Acetaldehyd in Erythrozyten zwei verschiedene Enzymsysteme:

- a) ein high- k_m -Enzym für Acetaldehyd, welches durch Disulfiram stark gehemmt wird,
- b) ein low- k_m -Enzym für Acetaldehyd, das auf Disulfiram weniger empfindlich ist.

Zugabe von	Aktivität (nmol/mg Hb/h)	% Kontrolle
-	12,42 $\pm$ 0,74	100
EDTA (1mM)	12,12 $\pm$ 0,28	97,6
Jodoacetamid (0,1 mM)	2,47 $\pm$ 0,55	19,9
Natriumarsenit (1 mM)	3,16 $\pm$ 0,15	25,4
Natriumarsenat (1 mM)	12,09 $\pm$ 0,21	97,3
Disulfiram (1 μ M)	4,76 $\pm$ 0,40	38,3
Disulfiram (5 μ M)	1,12 $\pm$ 0,11	9,0

Tab. 27

Der Einfluß verschiedener Reagentien auf die Acetaldehyd-metabolisierende Aktivität in Hämolysaten (nach INOUE et al 1978)

Das Hämolysat wurde in 30 mM Natriumpyrophosphatpuffer (pH = 7,4) inkubiert, 1 mM NAD und 1 mM Acetaldehyd als Substrat

Die Aldehyddehydrogenase in Erythrozyten wurde dabei zu 50 % durch 1 μ M und zu 90 % durch 5 μ M Disulfiram gehemmt.

Bei einer anderen Studie von TOTTMAR und MARCHNER (1976) wurden die Leber-Aldehyddehydrogenase- und die Acetaldehydspiegel im Blut während des Ethanol-Metabolismus bei Ratten 24 Stunden nach Gabe von Disulfiram untersucht.

Hohe Dosen von Disulfiram (150 - 600 mg/kg) verursachten eine dreifache Abnahme der Aktivität des mitochondrialen low- k_m -Enzyms, wogegen keine bedeutende Wirkung auf die Aktivität des high- k_m -Enzyms beobachtet werden konnte, das in mitochondrialen, mikrosomalen und zytosolischen Fraktionen vorhanden ist. Die Konzentration von Acetaldehyd war dreimal höher im venösen Leberblut und fünfmal höher im peripheren Blut von Ratten, denen Disulfiram gegeben wurde, verglichen zu

Ratten, die Ethanol alleine erhielten (siehe oben). Niedrige Dosen von Disulfiram (25 - 50 mg/kg) senkten die Aktivität des low- k_m -Enzyms um 26 % und verursachten eine bedeutende Zunahme des Acetaldehydausstoßes der Leber. Die Ethanol-Elimination nahm um etwa 35 % durch eine hohe Dosis von Disulfiram ab, wogegen die Aktivität der Alkoholdehydrogenase nicht beeinflußt wurde (vgl. SHARKAWI 1980).

Es wurde daher vermutet, daß das mitochondriale low- k_m -Enzym eine primäre Rolle in der Regulation des hepatischen Acetaldehydausstoßes spielt (TOTTMAR und MARCHNER 1976). Es ist aber auch denkbar, daß ein beträchtlicher Betrag von Acetaldehyd extramitochondrial durch ein high- k_m -Enzym oxidiert wird, wenn der Acetaldehydspiegel hoch ist.

TOTTMAR und MARCHNER (1976) nahmen bei einer Hemmung des low- k_m -Enzyms eine Zunahme der Acetaldehydkonzentration an, welche bestimmt wird durch das Ausmaß der Inhibition, der Aktivität des high- k_m -Enzyms und durch den Umfang der Acetaldehydbildung.

TOTTMAR et al (1977a) fanden, daß die Disulfiramwirkung bis zu 144 Stunden anhält. Sie beobachteten, daß 20 μ M Disulfiram zu einer 50 %igen Hemmung der low- k_m -Aldehyddehydrogenase bereits nach 1 bis 2 Minuten Inkubation führen.

Weitere Ergebnisse aus ihren Untersuchungen sind den Abb. 32 u. 33 zu entnehmen.

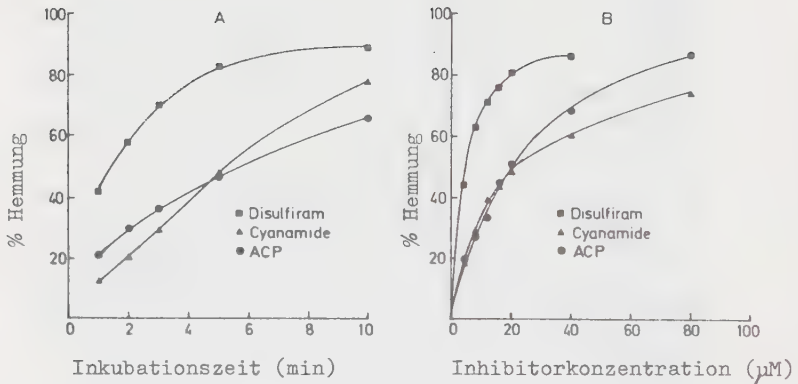


Abb. 32

Hemmung der low- k_m -Aldehyddehydrogenase in vitro durch Disulfiram^m (nach TOTTMAR et al 1977a)

Die Enzymzubereitung (0,15 mg Protein bei einem Volumen von 2,1 ml bei Versuchsbeginn) wurde zu den verschiedenen Zeiten bei 23°C mit einem 50 mM Natrium-pyrophosphatpuffer (pH = 8,8) vorinkubiert, der 0,5 mM NAD und einen Inhibitor enthielt. 25 µM Acetaldehyd wurden zur Startung der Reaktion hinzugegeben. Die Reaktionen liefen etwa 5 Minuten lang linear ab. Bei Abwesenheit des Inhibitors konnte während der Vorinkubation kein Verlust der Aktivität festgestellt werden.

- A) Enzymaktivität nach Inkubation von 1 - 10 Minuten bei einer Inhibitorkonzentration von 20 µM,
B) Enzymaktivität bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen nach Vorinkubation von 5 Minuten

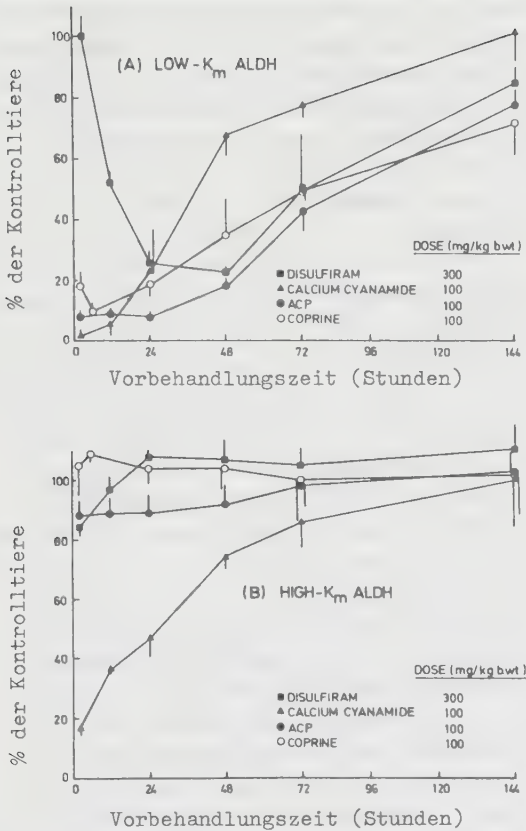


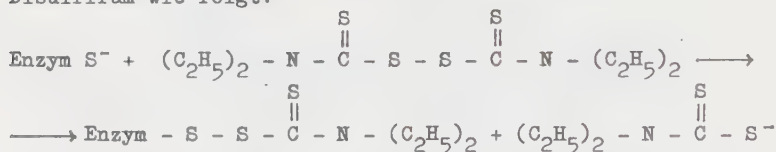
Abb. 33

Zeitlicher Verlauf der Hemmung der low- k_m -Aldehyddehydrogenase (A) und der high- k_m -Aldehyddehydrogenase (B) in der Rattenleber in vivo nach Gabe von Disulfiram (nach TOTTMAR et al 1977a)

Die angegebenen Werte stellen Mittelwerte von 3 Versuchstieren dar. Die Aktivität der low- k_m - und der high- k_m -Aldehyddehydrogenase betrug bei den Kontrolltieren $6,2 \pm 0,6$ und $14,3 \pm 2,6$ nmol NADH/min/mg Protein (Mittelwert von 6 Ratten)

TOTMAR et al (1977) weisen auch darauf hin, daß der physiologische Inhibitor nicht Disulfiram selbst, sondern ein gemischtes Disulfid von Diäthylthiocarbamat und einigen SH-Gruppen enthaltenden Verbindungen ist. Deshalb kann die Inhibition durch Disulfiram mit SH-Reagentien verhindert, jedoch nicht rückgängig gemacht werden.

HEMPEL et al (1980a) beschreiben die Wirkung von Disulfiram wie folgt:



Daß die Inaktivierung von Aldehyddehydrogenase durch Disulfiram durch Mercaptoethanol rückgängig gemacht werden kann, läßt auch HEMPEL et al (1980b) darauf schließen, daß die Bildung eines gemischten Disulfides der Mechanismus der Interaktion zwischen Aldehyddehydrogenase und Disulfiram ist.

Auch SMITH und GITLOW (1967) sahen die Wirkung von Disulfiram ebenfalls in einer Hemmung der Aldehyddehydrogenase. Sie beobachteten auch eine Änderung des Norepinephrinkatabolismus beim Menschen durch Disulfiram. Die Vanillinmandelsäurebildung aus markiertem Norepinephrin war verringert, wogegen sein Reduktionsprodukt, 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol, entsprechend erhöht war. Ethanol solle vermutlich aufgrund eines kompetitiven Mechanismus ähnliche katabole Änderungen induzieren.

TONG et al (1980) weisen u.a. auf eine Hemmung der Dopamin-β-Hydroxylase durch Disulfiram und Diäthylthiocarbamat hin.

SANNY und WEINER (1977) isolierten die Aldehyddehydrogenase aus verschiedenen Säugetierlebern: Schaf, Rind, Pferd und Mensch. Die Interaktion von Disulfiram mit diesen Enzymen wurde ausgiebig an Schafs- und Rinderenzymen studiert (Abb. 34). Zwei verschiedene Hauptformen der Pferdeleber-Aldehyddehydrogenase wurden isoliert, die in vitro irreversibel zu verschiedenen Raten mit Disulfiram reagieren. Das pI-5-Isoenzym, vermutlich ein Mitochondrienenzym, wurde durch Disulfiram viel weniger inaktiviert als das zytosolische pI-6-Isoenzym. Zudem wurde unterstrichen, daß das Ausmaß der Reaktion von Disulfiram mit Aldehyddehydrogenase von der Mikroumgebung in der Zelle abhängt. Kleine Änderungen im Kalium- oder Magnesiumspiegel vermögen die Reaktivität genauso zu verändern wie der pH-Wert.

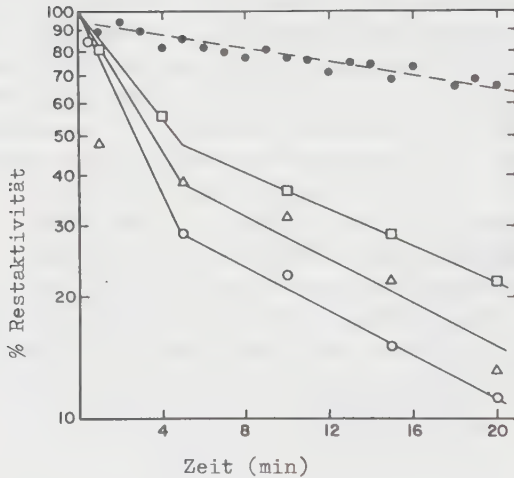


Abb. 34

Hemmung der Aldehyddehydrogenase durch Disulfiram bei pH = 7,5 und 25°C (nach SANNY und WEINER 1977)

Die Inaktivierung der Aldehyddehydrogenase wurde bei 10 µM (○), 50 µM (△) und 25 µM (□) Disulfiram verfolgt. Die gestrichelte Linie zeigt die Inaktivierung bei einer Dosis 100 µM Disulfiram beginnend (kontinuierlich) in Gegenwart von 0,4 mM NAD und 0,14 mM Propionaldehyd

Neben einer Hemmung der Aldehyddehydrogenase durch Disulfiram ist auch eine Inhibition der Alkoholdehydrogenase zu beleuchten.

b) Wirkungen von Disulfiram auf die Alkoholdehydrogenase

Die Wirkung von Disulfiram kann jedoch ebenfalls in einer Hemmung der Atmung der Mitochondrien gesehen werden. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die niedrige Rate der Ethanoloxidation bei Disulfiramage, wie sie LUNDQUIST et al (1971) beobachteten. Es wird alternativ weiterhin angenommen, daß diese niedrige Rate der Ethanoloxidation dem hohen Acetaldehydspiegel und den kinetischen Charakteristika der Alkoholdehydrogenase zuzuschreiben ist, welche die Rückreaktion, d.h. die Reduktion von Acetaldehyd zu Ethanol begünstigen.

FREUNDT und NETZ (1977) beobachteten dagegen, daß einmalige mittlere Dosen von Natriumdimethyldithiocarbamat bzw. Natriumdiäthyldithiocarbamat die Geschwindigkeit der Elimination von i.p. verabreichtem Ethanol bei weiblichen Ratten nicht beeinflussen, während jedoch gleichzeitig der Acetaldehydbestand im Blut wesentlich erhöht wurde (vgl. Abb.31).

Auch COLDWELL et al (1971) stellten fest, daß Disulfiram die Rate der Ethanol-Elimination aus dem Blut nicht ändert.

Dagegen vermutet SHARKAWI (1980) in einer neueren Arbeit eine Hemmung der Alkoholdehydrogenase durch Disulfiram:

Disulfiram hemmt demnach die Mäuse- und Rattenleber-Alkoholdehydrogenase in vitro. Die Inhibition von Alkoholdehydrogenase durch Disulfiram scheint nicht-kompetitiv zu sein. Die Inhibitionskonstanten waren

etwa $1,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ und $4,3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ für Mäuse- bzw. Rattenleber-Alkoholdehydrogenase. Die Ethanol-Elimination verlief bei Mäusen, die mit Disulfiram vorbehandelt wurden, bedeutend langsamer. In gleichen Zeitintervallen nach Ethanolgabe ist die Konzentration von Ethanol im Blut von mit Disulfiram, Cyanamid oder mit Dimethylformamid-behandelten Mäusen bedeutend höher als die im Blut von Kontrollmäusen (SHARKAWI 1980).

SHARKAWI (1980) betont, daß diese erhöhten Konzentrationen von Ethanol im Blut hinsichtlich der Ätiologie einiger Symptome der Disulfiram-Alkohol-Reaktion betrachtet werden sollten. Jene wurde bisher einer Hemmung der Aldehyddehydrogenase und der dadurch entstehenden Akkumulation von Acetaldehyd zugeschrieben.

Die klinische Manifestation der Disulfiram-Alkohol-Reaktion kann nach SHARKAWI (1980) nicht nur in einer Acetaldehyd-Akkumulation gesehen werden. Einige Symptome der Disulfiram-Alkohol-Reaktion (Erbrechen, Schwindelgefühl und verschwommene optische Eindrücke) ähneln Symptomen von akuter Ethanol-Intoxikation, wobei hohe Ethanolkonzentrationen auftreten. Ebenso soll Disulfiram die pharmakologische Aktivität von Ethanol bei Labortieren steigern. Ein ähnliches Phänomen kann beim Menschen vermutet werden. Z.B. berichten einige Patienten, daß ein "kleiner Gin" ein Gefühl hervorruft, das dem von einigen "Doppelten" entspricht, wenn Disulfiram genommen wurde. Die oben schon erwähnte Steigerung der pharmakologischen Aktivität des Ethanols durch Disulfiram könnte auf eine verminderte Elimination von Ethanol aus dem Organismus zurückzuführen sein. SHARKAWI (1980) führte Versuche mit Mäusen durch, denen Disulfiram und Ethanol i.p. verabreicht wurden. Die Konzentration

des Blut-Ethanols wurde gaschromatographisch bestimmt (vgl. Abb. 35 u. Tab. 28).

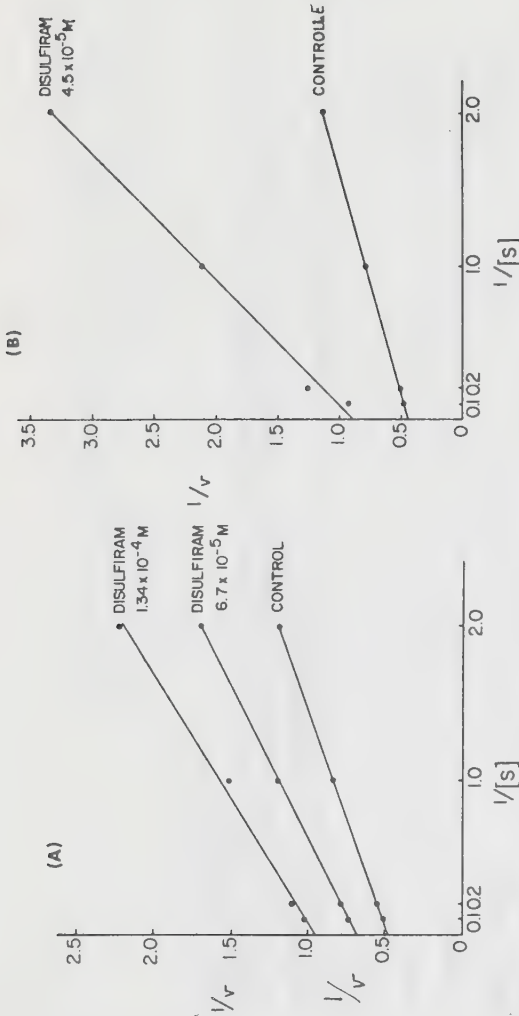


Abb. 35

Hemmung der Mäuse(A)- und Ratten(B)-Leber-Alkoholdehydrogenase durch Disulfiram in vitro (nach SHARKAWI 1980)

S: millimolare Konzentration von Ethanol
 v: μM NADH, welches pro Stunde pro mg Protein gebildet wurde. Jeder Punkt entspricht dem Mittelwert von 3 Bestimmungen. Disulfiram wurde in Dimethylacetamid (DMA) gelöst. DMA selbst, das im Reaktionsansatz zu einer Konzentration von 3,3 % vorhanden war, hatte keinen Einfluß auf die Aktivität der Mäuseleber-Alkoholdehydrogenase oder die Absorption von NADH bei 340 nm. Die verwendete Disulfirankonzentration beeinflusste die Absorption von NADH auch nicht bei 340 nm. Die Proben wurden 3 Minuten lang bei 37°C inkubiert.

Zeit (Stunden)	1	2	3	4	mittlere Ethanol-Elimination in mg/h/kg Körpergewicht
Kontrolltiere	34,65 $\pm$ 0,93	13,76 $\pm$ 0,96	1,6 $\pm$ 0,41	ND	672
Disulfiram	43,10 $\pm$ 0,5	29,54 $\pm$ 2,15	17,91 $\pm$ 1,02	7,11 $\pm$ 1,69	453
Cyanamid	40,28 $\pm$ 1,48	30,87 $\pm$ 1,41	25,89 $\pm$ 1,28	18,26 $\pm$ 1,30	329
DMF	49,04 $\pm$ 1,41	42,72 $\pm$ 1,15	35,13 $\pm$ 1,11	24,35 $\pm$ 0,89	295

Tab. 28

Die Ethanolkonzentrationen im Blut ($10^{-3}M$) bei verschiedenen Zeitintervallen nach Ethanolgabe (nach SHARKAWI 1980)

Es sind die Ethanolkonzentrationen im Blut von Kontrolltieren (Mäuse) und von Mäusen, die mit Disulfiram, Cyanamid und DMF vorbehandelt wurden, nach Ethanolgabe dargestellt.

ND = nicht bestimmbar

SHARKAWI (1980) sucht also eine Erklärung der Disulfiram-Alkohol-Reaktion in einer verzögerten Elimination von Ethanol und damit in gesteigerten Ethanolspiegeln durch Hemmung der Alkoholdehydrogenase durch Disulfiram. Außerdem betont er die Bedeutung von Ethanol bei den pharmakologischen Erscheinungen nach Disulfiram und/oder Ethanolgabe. Er stützt sich dabei auf Beobachtungen von Disulfiram-ähnlichen Erscheinungen nach Gabe des Antioxidants N-Butyraldoxim, dem Fungizid Thiram und dem Trichomonozid Metronidazol (Flagyl), von denen gezeigt werden konnte, daß sie die Aktivität der Leber-Alkoholdehydrogenase hemmen und die Eliminierung des Ethanols vermindern. Eine andere Erklärung für die erhöhten Ethanolspiegel nach Disulfiramgabe könnte jedoch trotzdem eine Hemmung der Aldehyddehydrogenase durch Disulfiram darstellen. Durch die daraus resultierenden hohen Acetaldehydspiegel könnte es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zurück auf die Seite des Ethanols kommen, was sich in einem gesteigerten Ethanolspiegel äußern würde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß vermutlich die Hemmung der Aldehyddehydrogenase durch Disulfiram für die von vielen Autoren beobachteten erhöhten Acetaldehydspiegel bei der Disulfiram-Alkohol-Reaktion verantwortlich gemacht werden kann. Der Einfluß der Alkoholdehydrogenase ist noch sehr umstritten.

3. Versuche zur Antabus-Alkoholreaktion hinsichtlich der Blut-Acetaldehydspiegel

Auf Bestimmungen des Blut-Acetaldehydspiegels bei der Disulfiram-Alkohol-Reaktion soll nun näher eingegangen werden.

Die Bedeutung jener Bestimmungen wurde schon von KLEIN und KORZIS (1958) unterstrichen.

ASMUSSEN et al (1948), HALD und JACOBSEN (1948), HALD et al (1949) und SOLMS (1951) fanden nur während der Disulfiram-Alkohol-Reaktion höhere Acetaldehydkonzentrationen im Blut und in der Ausatemungsluft.

Die angegebenen Konzentrationen schwankten aber beträchtlich. Nach HALD und JACOBSEN (1948) sollen nach Alkohol mit $2,27 \cdot 10^{-5} \text{M}$ Acetaldehyd, nach FORSTER (1956) mit bis zu $6,8 \cdot 10^{-4} \text{M}$ zu rechnen sein. Noch unterschiedlicher sind die Zahlen über den Acetaldehydgehalt nach Antabus allein oder nach vorausgegangener Antabusbehandlung mit Alkoholgenuß. JACOBSEN (1952) beobachtete nach Antabusbehandlung $2,81 \cdot 10^{-4} \text{M}$, LESTER et al (1952) dagegen nur $1,13 \cdot 10^{-4} \text{M}$.

Nach vorausgegangener Antabusbehandlung und darauffolgenden Alkoholgenuß stellten HALD und JACOBSEN (1948) $1,14 \cdot 10^{-4} \text{M}$ fest. In der Ausatemungsluft wurden bei einem Alkoholgehalt zwischen $1,52 \cdot 10^{-5}$ bis $1,95 \cdot 10^{-5} \text{M}$ mit der Methode von STOTZ (1943) $7,9 \cdot 10^{-8}$ bis $0,12 \cdot 10^{-6} \text{M}$ Acetaldehyd festgestellt.

HINE et al (1952) bestimmten den Blut-Acetaldehydspiegel bei 51 Probanden nach Antabus- und Ethanolbelastung.

Folgende Untersuchung wurde durchgeführt:

41 Probanden erhielten 5 Tage vor dem Trinktest Disulfiram, und zwar am 1. und 2. Tag 1 g, am 3. und 4. Tag

0,75 g und am 5. Tag 0,5 g (2 Stunden vor dem Trinktest). Bei den Trinktests nahmen die Probanden 0,5 ml eines 90 %igen Getränkes/kg Körpergewicht zu sich, was etwa einem Schnapsglas Whisky pur entspricht.

Folgende Ergebnisse, die in Tab. 29 und Abb. 36 ausführlich dargestellt sind, wurden dabei erhalten:

Der Acetaldehydspiegel betrug bei den 10 unbehandelten Probanden $2,09 \cdot 10^{-4} \text{M} \pm 8,64 \cdot 10^{-5} \text{M}$, bei den behandelten Probanden dagegen $6,39 \cdot 10^{-4} \text{M} \pm 4,25 \cdot 10^{-5} \text{M}$. 6 Personen zeigten eine Acetaldehydkonzentration im Blut über $22,73 \cdot 10^{-4} \text{M}$, 15 Probanden über $13,64 \cdot 10^{-4} \text{M}$.

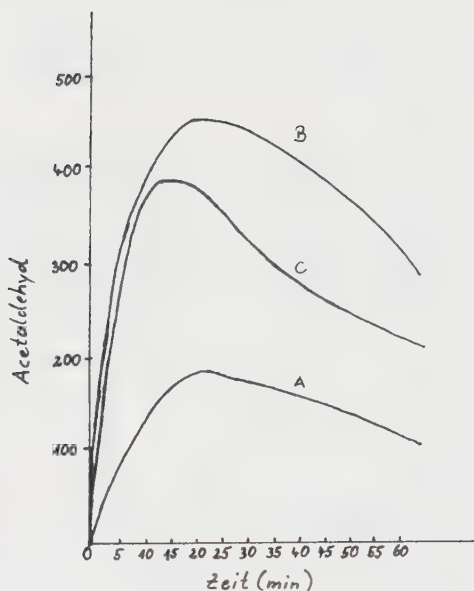


Abb. 36

Zunahme des Acetaldehydspiegels über Normalwerte nach Ethanolbelastung und Antabusgabe (nach HINE et al 1952)

- A: 0,5 ml EtOH/kg Körpergewicht bei unbehandelten Probanden
- B: Behandelte Personen (Antabus) + 0,5 ml EtOH/kg Körpergewicht
- C: Behandelte Personen (Antabus) + 0,25 ml EtOH/kg Körpergewicht

Zeit in Minuten	Unbehandelte Patienten 0,5 ml Ethanol/kg		Behandelte Patienten 0,5 ml Ethanol/kg		Behandelte Patienten 0,25 ml Ethanol/kg	
	Mittlere Zunahme (10^{-4} M)	Spanne	Mittlere Zunahme (10^{-4} M)	Spanne	Mittlere Zunahme (10^{-4} M)	Spanne
10	3,09	0,68-5,39	9,07	0-25,27	8,48	0-30,11
20	4,20	0,57-10,68	10,29	0,5-30,41	8,57	0-38,18
30	3,79	2,39-7,41	9,57	0-27,32	7,25	0-19,09
45	3,98	2,23-8,48	9,07	0-26,93	5,95	0-15,11
60	3,55	0-7,27	6,25	0-21,29	4,84	0-15,0

Tab. 29

Durchschnittliche Steigerung der Acetaldehydspiegel bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten nach Alkoholtrinktest (nach HINE et al 1952)

In der Studie konnte also eine bedeutende Zunahme des Acetaldehydspiegels nach Antabusprämedikation und folgendem Alkoholgenuß beobachtet werden. Antabus änderte dabei jedoch kaum den Blut-Alkoholspiegel der Probanden. HINE et al (1952) betrachten daher den Acetaldehyd als den Mediator der Disulfiram-Alkohol-Reaktion.

Auch KLEIN und KORZIS (1958) beobachteten erhöhte Acetaldehydkonzentrationen im Blut bei der Disulfiram-Alkohol-Reaktion. Sie bestimmten den Blut-Acetaldehydspiegel bei 50 Alkohol-nüchternen Personen zu verschiedenen Tageszeiten (Tab. 30) und bei Probanden, die Alkohol und Antabus erhielten (Tab. 31 S. 158). Die Alkohol-nüchternen Probanden zeigten folgende Acetaldehydwerte im Blut:

Acetaldehyd-konzentration (10^{-5} M)	1,13-2,27	2,5-4,55	4,77-6,82	7,05-9,09
Anzahl der Probanden	2	5	39	4

Tab. 30

Die gewonnenen Ergebnisse bei Antabusgabe und Ethanolbelastung können durch anschließende Tabelle verdeutlicht werden:

Entnahmen	1	2	3	4	5					
Acetaldehyd- gehalt ($10^{-5}M$) Blut (Doppelbestim- mungen)	3,86	3,86	14,3	13,4	20	19,3	6,59	7,05	4,55	5,68
Ethanolgehalt ($10^{-6}M$)	-	2,27	3,86	4,32	2,5					

Tab. 31

Acetaldehyd während der Antabus-Alkohol-Reaktion

17 Tage je 0,5 g Antabus täglich

1. Vor Alkohol (30 cm³ 30 %). Nach 10 Minuten rotes Gesicht, gerötete Augen, Acetaldehydgeruch der Atemluft.
2. Acetaldehydgehalt nach 15 Minuten. Nach 20 Minuten noch stärkere Hautrötung, Kopf- und Halsvenen zeichnen sich in der Haut ab, Acetaldehydgeruch im ganzen Raum.
3. Acetaldehyd nach 25 Minuten. Nach 30 Minuten Gesichtshaut mehr blaurot, Körperhaut dunkelrot.
4. Acetaldehyd nach 45 Minuten. Zurückgehende Hautrötung, nur noch schwacher Geruch.
5. Nach 60 Minuten. Haut fast normal, kein Geruch.

SAUTER et al (1977) führten ihre Untersuchungen an Alkoholikern aus.

Es beteiligten sich 14 Männer und 2 Frauen, die sich freiwillig einer Disulfirambehandlung unterzogen. Patienten mit Herz- oder Leberschäden wurden durch EKG-Untersuchung, Urinalysen, Tests der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase, auf Bilirubin und der Sulfbromphthalein-Retentions-Zeit ausgeschlossen. Das Gewicht der Patienten belief sich von 47 bis 81 kg. .

8 Probanden erhielten 800 mg Disulfiram täglich morgens an 3 aufeinander folgenden Tagen, am 4. Tag wurde ein Trinktest mit 350 ml Bier durchgeführt, was einer Ethanolmenge von etwa 13 ml entspricht. Alle 8 Probanden hatten vorher gefastet.

4 weitere Probanden führten einen Trinktest wie oben durch. Der 1. Trinktest erfolgte nach geringer Disulfiram-Dosis (100 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen), 1 Woche später erhielten sie 3 · 800 mg Disulfiram wie die erste Gruppe und nochmals etwa 13 ml Ethanol.

Eine 3. Gruppe mit 4 Probanden vollzog 2 Trinktests wie oben, und zwar den 1. Test ohne Disulfiram-Vorbehandlung und den 2. Test mit der gleichen Vorbehandlung wie bei Gruppe 1 (3 · 800 mg Disulfiram).

Zentrales venöses Blut wurde über einen Katheter in der Vena Basilica entnommen. Die Ethanol- und Acetaldehydkonzentrationen wurden gaschromatographisch mit der Head-Space-Technik bestimmt. SAUTER et al (1977) kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

Keine gesteigerten Ethanol- oder Acetaldehydkonzentrationen wurden bei den Patienten gefunden, die entweder 3 · 100 mg oder 3 · 800 mg von Disulfiram vor dem Ethanolgenuß zu sich genommen hatten, was für SAUTER et al (1977) darauf hindeutet, daß die Substanz allein keinen Akkumu-

lationseffekt auf endogenes Ethanol oder Acetaldehyd hat. Interessant hierfür sind auch die Untersuchungen von COHEN und McNAMEE (1976) (siehe unten).

SAUTER et al (1977) bestimmten weiterhin bei allen drei Arten der Vorbehandlung ($3 \cdot 100$ mg, $3 \cdot 800$ mg oder kein Disulfiram) die maximale Ethanolkonzentration 20 bis 30 Minuten nach Alkoholaufnahme. Der Mittelwert betrug $4,4$ mM, die mittlere Eliminationsrate etwa $3,3$ mM/Std.

Es konnte kein statistisch bedeutender Unterschied in Blut-Ethanolspiegeln oder in den Eliminationsraten beobachtet werden, was nach SAUTER et al (1977) darauf hinweist, daß Disulfiram keinen Einfluß auf Ethanol-oxidierende Enzyme hat (vgl. Abb. 37).

Bedeutende Unterschiede wurden aber bei den Blut-Acetaldehydkonzentrationen gefunden, wie Abb. 38 zu entnehmen ist.

Ohne Disulfiram-Vorbehandlung wurden Blut-Acetaldehydkonzentrationen von $0,046$ bis $0,068$ mM 10 bis 120 Minuten nach Ethanolgenuß festgestellt.

Keine statistisch bedeutenden Unterschiede konnten nach Vorbehandlung mit $3 \cdot 100$ mg Disulfiram gefunden werden. Die mittleren Acetaldehydspiegel waren 20 Minuten nach Alkoholgenuß bei Patienten, die $3 \cdot 800$ mg Disulfiram ($0,164$ mM) erhielten, aber viel höher, nahmen jedoch rasch wieder ab ($1,1 \cdot 10^{-4}$ M/h). Große Variationen wurden in den individuellen Acetaldehydkonzentrationen beobachtet: $4,8 \cdot 10^{-5}$ M bis $4,5 \cdot 10^{-4}$ M. Einige Patienten, die mit Disulfiram behandelt wurden, zeigten ähnliche Acetaldehydspiegel wie Individuen ohne Vorbehandlung. Patienten, die einen Trinktest vor und nach Disulfiramgabe durchführten, wiesen dagegen Blut-Acetaldehydspiegel auf, die etwa dreimal höher waren als bei Kontrolltests. Die von SAUTER et al (1977) gewonnenen Ergebnisse sind in den Abb. 37 und 38 verdeutlicht.

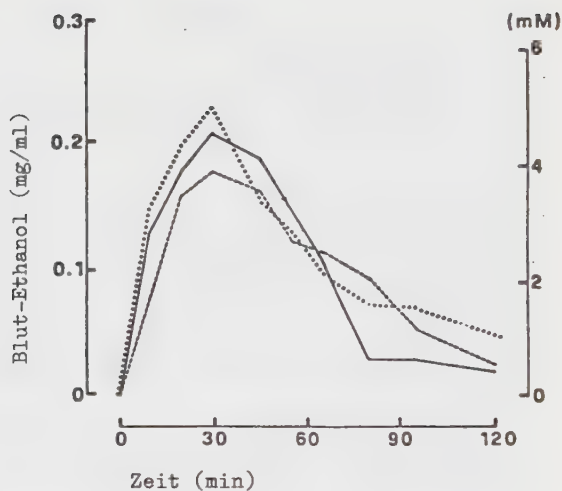


Abb. 37

Mittlere Blut-Ethanolkonzentrationen (nach SAUTER et al 1977)

- kein Disulfiram (Kontrollversuche)
- nach 3 x 100 mg Disulfiram
- nach 3 x 800 mg Disulfiram

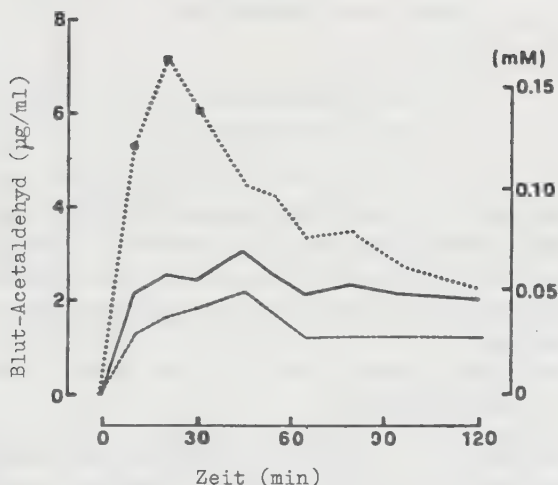


Abb. 38

Blut-Acetaldehydkonzentrationen (nach SAUTER et al 1977)

- kein Disulfiram (Kontrollversuche)
- nach 3 x 100 mg Disulfiram
- nach 3 x 800 mg Disulfiram

COLDWELL et al (1971) bestimmten die Blut-Acetaldehydspiegel nach Antabusbehandlung bei Ratten.

Disulfiram (200 mg/kg Körpergewicht, oral 2 mal pro Tag) wurde 2 Tage lang männlichen Wistar-Ratten verabreicht. Am 3. Tage erhielten sie das Disulfiram 1 Stunde vor der Ethanolzufuhr (2 mg/kg i.p., 15 % w/v in Salzlösung).

COLDWELL et al (1971) konnten anschließend folgende Acetaldehydkonzentrationen messen:

ohne Ethanolgabe:

Blut-Acetaldehydspiegel: $1,14 \cdot 10^{-5} \text{M}$

Gehirn-Acetaldehydspiegel: $1,7 \cdot 10^{-5} \text{M}$

mit Ethanolgabe:

Blut-Acetaldehydspiegel: $1,25 \cdot 10^{-4} \text{M}$

Gehirn-Acetaldehydspiegel: $1,23 \cdot 10^{-4} \text{M}$

Disulfiram steigert demnach den Blut-Acetaldehydspiegel bei mit Ethanol-vorbehandelten Ratten erheblich, jedoch weder Disulfiram noch Ethanol alleine verursachen eine bedeutende Änderung der Acetaldehydkonzentrationen, wie anhand von Kontrollversuchen beobachtet wurde.

Disulfiram änderte auch nicht den Umfang der Ethanol-Elimination im Blut.

MACHATA (1971) ermittelte eine Blut-Acetaldehydkonzentration von 0,017 bis 0,039 % ungeachtet der Resorption und des Alkoholgehaltes.

Er unterstreicht ausdrücklich, daß Antabusgaben den Acetaldehydspiegel nicht verändern, was in Widerspruch zu den meisten anderen Untersuchungen steht.

Von TOTTMAR und MARCHER (1976) wurden die Aktivität der Leber-Aldehyddehydrogenase und die Acetaldehydspiegel im Rattenblut während des Ethanol-Metabolismus 24 Stunden nach Gabe von Disulfiram beobachtet. Dabei erhielten die Tiere 1,7 g Ethanol/kg Körpergewicht i.p., die Blutproben wurden 90 Minuten nach der Injektion des Ethanols entnommen. Folgende Ergebnisse sind Tab. 32 zu entnehmen.

	Aktivität der Aldehyddehydrogenase		Acetaldehydkonzentration im Blut ($10^{-6}M$)	
	Totale Aktivität	low- K_m -Enzym	Vena hepatica	Schwanz
Kontrolltiere (14)	$22,3 \pm 2,3$	$8,8 \pm 1,3$	154 ± 39	55 ± 29
Disulfiram				
niedrige Dosis (8) (25 - 50 mg/kg)	$21,9 \pm 1,6$	$6,5 \pm 1,1$	229 ± 49	73 ± 19
hohe Dosis (12) (150 - 600 mg/kg)	$17,7 \pm 2,1$	$3,2 \pm 0,7$	475 ± 70	284 ± 55

Tab. 32

Die Konzentration von Acetaldehyd war dreimal höher im Lebervenenblut und fünfmal höher im peripheren Blut von Ratten, denen vorher Disulfiram gegeben wurde, verglichen mit Ratten, die Ethanol alleine erhielten. Die Autoren schließen auf eine Hemmung der Aktivität des mitochondrialen low- k_m -Enzyms der Aldehyddehydrogenase durch Disulfiram und erklären dadurch die beobachteten erhöhten Blut-Acetaldehydkonzentrationen.

COHEN und McNAMEE untersuchten ebenfalls 1976 die Acetaldehydspiegel nach Disulfiram- und Ethanolbelastung, und zwar führten sie ihre Bestimmungen in Blutlysaten und im Plasma von Ratten und Mäusen durch. Die Ratten erhielten Antabus zu einer Konzentration von 200 mg/kg Körpergewicht i.p. als homogenisierte Suspension in isotonischer Kochsalzlösung 2¹ und/oder 3 Stunden vor der Analyse. Den Mäusen wurde 3 Stunden vor der Konzentrationsmessung 1 g Diäthylthiocarbamat/kg Körpergewicht i.p. verabreicht. Anschließend erhielten die Tiere Ethanol ebenfalls intraperitoneal, und zwar zu einer Dosis von 4 g/kg Körpergewicht in physiologischer Kochsalzlösung. Die von COHEN und McNAMEE ermittelten Werte sind in Tab. 33 aufgeführt.

Versuchstiere	Antabus-/Ethanolgabe	Acetaldehydkonzentration (10^{-6}M)
Ratten, weibl.	Kontrolle (n = 6)	in Blutlysaten weniger als $0,28^a$
Ratten, weibl.	Antabus, 3 Stunden (n = 7)	weniger als $0,28^a$
Ratten, weibl.	Antabus, 21 und 3 Stunden (n = 7)	weniger als $0,28^a$
Ratten, weibl.	Ethanol, 1 Stunde (n = 10)	$12,9 \pm 3,0$ (Mittel)
Ratten, männl.	Kontrolle (n = 5)	im Plasma weniger als $1,7^a$
Ratten, männl.	Antabus, 21 und 3 Stunden (n = 5)	weniger als $1,7^a$
Mäuse, männl.	Kontrolle (n = 10)	weniger als $1,7^a$
Mäuse, männl.	DDC, 3 Stunden (n = 10)	weniger als $1,7^a$
Mäuse, männl.	Ethanol, 1 Stunde (n = 10)	$8,6 \pm 2,2^b$ (Mittel)

Tab. 33

Acetaldehydkonzentrationen im Plasma bei Ratten und Mäusen nach Disulfiramgabe und Ethanolbelastung (nach COHEN und McNAMEE 1976)

DDC = Diäthylthiocarbamat

a = Grenze der Bestimmung durch die Methode
geringe Empfindlichkeit bei Lysaten aufgrund
der Verdünnung der Blutproben (1 : 6)

b = andere Mäuse in Experimenten von COHEN et al 1975

COHEN und McNAMEE (1976) fanden keine bedeutenden Acetaldehydkonzentrationen in Vollblut oder Plasma von Kontrolltieren (Sprague-Dawley-Ratten) und von Ratten, die nur mit Antabus behandelt wurden. Sie konnten ebenso keine erhöhten Acetaldehydkonzentrationen im Vollblut von Kontroll-Swiss-Webster-Mäusen und von Mäusen, die ausschließlich mit Diäthylthiocarbamat behandelt wurden, feststellen.

Dagegen berichten WILSON et al (1980) von erhöhten Blut-Acetaldehydkonzentrationen. Sie beobachteten zudem bei alleiniger Disulfiramgabe (also ohne Ethanol) einen größeren Verzicht der Probanden auf Alkoholkonsum als bei jenen, die ein Placebo erhielten. Als Ursache hierfür ziehen sie eine Hemmung der Aldehyddehydrogenase durch Disulfiram heran, deshalb komme es zu einer Akkumulation von endogenem Acetaldehyd und zu einer Hemmung der Oxidation von biogenen Aldehyden. Die dadurch einsetzende sofortige Bildung von Tetrahydroisoquinolinen solle das Verlangen nach Ethanol zügeln.

Zusammenfassend sind die ermittelten Acetaldehydkonzentrationen im Blut in Abhängigkeit von der Disulfiram- und Ethanolbelastung in den Tab. 34 und 35 aufgeführt.

Autoren	Probanden	Disulfiramgabe	Ethanolbelastung	AcH-Konzentration (10 ⁻⁶ M)	Bemerkungen
Hine et al 1952	51	1 g am 1. u. 2. Tag 0,75 g am 3. u. 4. Tag 0,5 g am 5. Tag	0,5 ml eines 90 %igen Getränkes	63,9 ± 42,5 20,9 ± 8,64 227,2 136	41 Prob. mit Disulfirambelastung 10 Prob. ohne Disulfirambelastung 6 Probanden 15 Probanden
Klein und Korzis 1958	50	17 Tage je 0,5 g	0,1-0,19 %	143 - 193	
Sauter et al 1977	14 männl. und 2 weibl.	1. - 2. 3 100 mg/die 3. 3 800 mg/die	13 ml 13 ml 13 ml	46 - 68 46 - 68 164	
Machata 1971				0,386-0,886	
Coldwell et al 1971	Wistar- Ratten männl.	- - 200 mg/kg Körper- gewicht oral 2 mal/die, 2 Tage lang am 3. Tag 200 mg/kg Körpergewicht 1 Stunde vor Ethanol- zufuhr	- - 2 mg/kg Körper- gewicht i.p. 15 %ig	11,4 17 125 122	Blut Gehirn Blut Gehirn

Tab. 34

Acetaldehydkonzentrationen im Blut bei der Antabus-Alkohol-Reaktion

4. Diskussion

Nach den bisherigen Untersuchungen kann eine Hemmung der Aldehyddehydrogenase durch Disulfiram angenommen werden, wobei die Rolle der Alkoholdehydrogenase dagegen noch unklar ist. Ebenso kann man davon ausgehen, daß der Acetaldehydspiegel nach Antabusgabe und zusätzlichem Alkoholgenuß gesteigert ist. Wie sehr jedoch die Symptome der Disulfiram-Alkohol-Reaktion vom Acetaldehydgehalt im Blut direkt abhängen, ist noch unklar, wie durch die widersprüchlichen Arbeiten dokumentiert wird. Auch wird auf eine Bedeutung des Acetaldehyds als Intermediärprodukt nach Disulfiram und auf die Zusammenhänge mit Norepinephrin und dem Stoffwechsel biogener Aldehyde sowie der Bildung von Tetrahydroisoquinolinen hingewiesen.

III. Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktionen

Im Anschluß an die Disulfiram-Alkohol-Reaktion soll an dieser Stelle auch auf die Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktionen eingegangen werden.

1. Calciumcarbimid in der Aversionstherapie

Calciumcarbimid wird in seiner nitrierten Form seit 1956 neben Disulfiram im Sinne einer Aversionstherapie bei der Behandlung des Alkoholismus eingesetzt (FERGUSON 1956). Es ruft in Gegenwart von Ethanol ebenfalls Gesichts-Flush, Tachykardie, Herzklopfen, Atemlosigkeit, Hypotonie, Kopfschmerzen und Erbrechen hervor. Diese Reaktionen nach Ethanolgenuß sind im allgemeinen unangenehm und sollten weiteren Alkoholmißbrauch verhindern.

Anfängliche klinische Studien ergaben, daß dieses Medikament selbst einige Nebenwirkungen aufweist und einen weniger starken Anti-Alkohol-Effekt, verglichen mit Disulfiram, hervorruft.

Disulfiram zeigt ein langsames Einsetzen seiner Wirkung mit Ethanol (ungefähr 12 Stunden nach Disulfiramgabe tritt die volle Wirkung ein) und wird daher gewöhnlich im Sinne einer "Erhaltungstherapie" angewandt. Nebenwirkungen dieser chronischen Disulfiramgabe resultieren jedoch in einer Inhibition der Dopamin- β -Hydroxylase und des mikrosomalen-Arzneimittel-metabolisierenden Systems in der Leber. Außerdem kommt es zu Lethargie, Psychosen und peripheren Neuropathien (BRIEN et al 1978a).

Calciumcarbimid hat im Vergleich zu Disulfiram eine kürzere Wirkung und zeigt eine "mildere" Interaktion mit Ethanol. Es wurde deshalb nicht in dem Maße verwendet wie Disulfiram und oft nur dann als indiziert betrachtet, wenn Disulfiram nicht gegeben werden konnte. Da Calciumcarbimid einen raschen Wirkungseintritt innerhalb einer Stunde aufweist, bräuchte dieses Medikament nur dann gegeben zu werden, wenn der Patient in die Versuchung von Alkoholgenuß kommen könnte.

Der alkoholgefährdete Patient müßte jedoch voll zu rechnungsfähig sein, wenn er sich einer solchen "Eigen-therapie" unterziehen möchte.

Diese Art der Pharmakotherapie könnte die Nebenwirkungen von chronischer Calciumcarbimidgabe ausschalten. Es müßte jedoch vorher die Erhaltungsdosis von Calciumcarbimid bestimmt werden, die eine ausreichend starke Wirkung mit Ethanol aufweist und somit von weiterem Ethanolgenuß abhält. 8 bis 48 Stunden gelten als Wirkungszeit des Calciumcarbimids. Die Tachykardie und der Blutdruckabfall sind dabei die unangenehmsten Wirkungen, die vor weiterem Ethanolgenuß abhalten sollten.

2. Der Einfluß von Calciumcarbimid auf den Blut-Acetaldehydspiegel bei Ethanolgenuß

Es gibt wenige Untersuchungen über die pharmakodynamischen Wirkungen der Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion beim Menschen, verglichen mit den vielen Veröffentlichungen über Disulfiram.

Ein erhöhter Blut-Acetaldehydspiegel, der durch Disulfiram-Medikation nachgewiesen wurde bzw. noch zur Diskussion steht, und für dessen Wirkungen hinsichtlich

der Ethanol-Aversionstherapie verantwortlich gemacht wird, könnte auch bei der Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion vorliegen.

TRUITT und WALSH (1971) weisen darauf hin, daß die Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion zu gesteigerten Blut-Acetaldehydkonzentrationen durch eine durch Calciumcarbimid induzierte Inhibition der Aldehyddehydrogenase der Leber führt. Auch BRIEN et al (1978a) sehen die Wirkung des Calciumcarbimids in einer Hemmung der Aldehyddehydrogenase.

Außerdem fiel auf, daß die Intensität der Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion bei einem Probanden durch eine weitere Ethanolgabe innerhalb der gleichen Sitzung gedämpft werden konnte (BRIEN et al 1980) (siehe Tab. 36, 37 S. 180, 181). Darüber hinaus beobachteten BRIEN et al (1980) eine intraindividuelle Schwankung der Stärke der Interaktion von einem Trinkversuch zum anderen beim gleichen Individuum.

Diese Ergebnisse könnten die Berichte von Alkoholikern bestätigen, wonach eine starke Disulfiram-Ethanol-Interaktion umgangen werden kann, wenn Ethanol langsam über einen Zeitraum von einigen Stunden kontinuierlich konsumiert wird.

Danach könnten sie exzessiv ohne Beeinträchtigung ihres Genusses weitertrinken. Man fand jedoch bisher noch keine eindeutige Erklärung hierfür. Es wird vermutet, daß die Aldehyddehydrogenase durch die hohen Acetaldehydwerte nach der ersten Ethanolgabe gehemmt wird und diese Hemmung bei einer folgenden Ethanolgabe weniger stark ist, wobei nicht klar ist, worauf diese Umkehr der Enzymhemmung beruhen mag.

DEITRICH et al (1976) beobachteten nämlich bei der Maus eine irreversible Hemmung der Leber-Aldehyddehydrogenase durch Carbimid.

3. Versuche zur Bestimmung der Blut-Acetaldehydkonzentration bei der Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion

BRIEN et al (1978a) führten folgende Studie durch: Es nahmen männliche Alkoholiker (Durchschnittsalter 36 Jahre (24 bis 47 Jahre) und Durchschnittsgewicht 72,0 kg (62,0 bis 92,2 kg)) teil. Diese Probanden standen nicht unter Arzneimittelwirkung, zeigten kein Alkoholentzugssyndrom oder Gehirnschäden und hatten normale kardiovaskuläre und normale Leber- und Nierenfunktionen.

Ethanol wurde als 15 %ige Lösung hergestellt durch Verdünnung von reinem Alkohol mit Saft und in einer Ethanolosis von 0,5 g/kg Körpergewicht verabreicht. Das Getränk wurde innerhalb von 15 Minuten nach einem leichten Frühstück (flüssig) getrunken. 0,7 mg Calciumcarbimid/kg Körpergewicht wurden p.o. in Form des citrierten Calciumcarbimids (Temposil^(R) Lederle, pulverisiert in Gelatine kapseln) verabreicht. Diese Calciumcarbimid-Dosis entspricht einer 50 mg Tablette für einen 70 kg schweren Menschen, wie sie klinisch verabreicht wird.

Jeder Proband nahm an 4 Experimenten mit 3-Tagesintervallen zwischen den einzelnen Versuchen teil und erhielt Ethanol zu 0,5 g/kg Körpergewicht alleine und 0,7 mg Calciumcarbimid/kg Körpergewicht 4, 8 und 12 Stunden vor der Gabe von 0,5 g Ethanol/kg Körpergewicht. Diese Bedingungen wurden gewählt, um eine mäßige Calciumcarbimid-Ethanol-Reaktion hervorzurufen. Für 2 Probanden war das 8-Stundenintervall der Calciumcarbimid-Ethanol-Reaktion zu heftig und es wurde durch eine 4-Stunden-Studie mit 24-Stunden-Intervall-Experimenten ersetzt. Jedes Experiment dauerte 4,25 Stunden, die Probanden lagen die ganze Zeit über auf dem Rücken.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Blut-Acetaldehydspiegels nach Gabe von Calciumcarbimid (siehe Abb. 39 und Abb. 40).

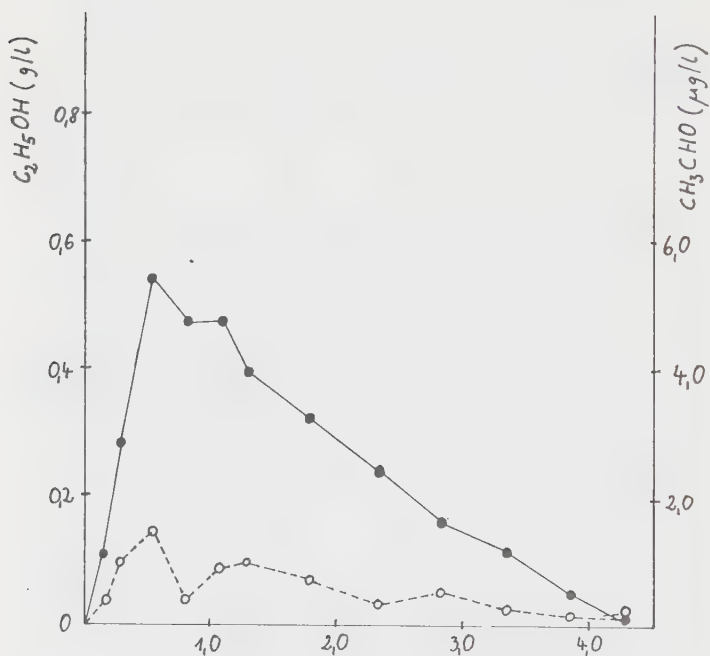


Abb. 39

Blut-Ethanol- und Acetaldehydspiegel eines Freiwilligen (männlich) nach Aufnahme von 0,5 g Ethanol/kg Körpergewicht innerhalb von 15 Minuten (nach BRIEN et al 1978)

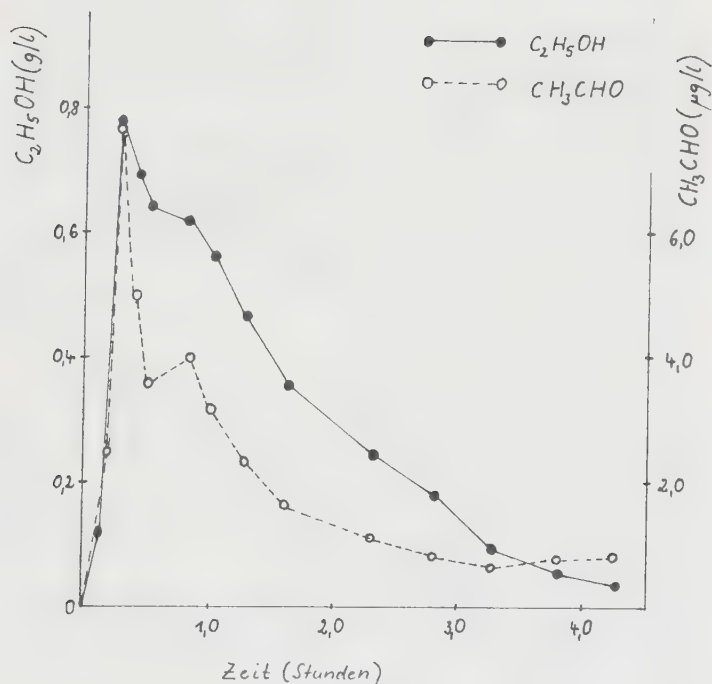


Abb. 40

Blut-Ethanol- und Acetaldehydspiegel bei einem Probanden (männlich) nach Konsum von 0,5 g Ethanol/kg Körpergewicht 12 Stunden nach Aufnahme von 0,7 mg Calciumcarbimid/kg Körpergewicht (nach BRIEN et al 1978)

Bei einer weiteren Studie mit 6 männlichen Probanden, die ebenfalls 0,7 mg Calciumcarbimid/kg Körpergewicht und 0,5 g Ethanol/kg Körpergewicht oral erhielten, beobachteten BRIEN et al (1978) auch einen erhöhten Blut-Acetaldehydspiegel verbunden mit Tachykardie und gesteigertem Blutdruck.

Es konnte noch 24 Stunden nach der Zufuhr von Calciumcarbimid mit Ethanol eine Interaktion beobachtet werden. Ihre Intensität zeigte eine Zeitabhängigkeit vom Calciumcarbimid-Vorbehandlungsintervall und kann folgendermaßen verdeutlicht werden:

Reaktion nach Vorbehandlung von 4 Stunden $>$ 8 Stunden
 $\approx$ 12 Stunden $>$ 24 Stunden.

BRIEN et al (1978) beobachteten zudem eine positive lineare Abhängigkeit zwischen dem Blut-Acetaldehydspiegel und der Pulsfrequenz sowie zwischen dem Blut-Acetaldehydspiegel und dem Blutdruck.

Erhöhte Blut-Acetaldehydspiegel scheinen demnach also für die physiologischen Veränderungen durch Calciumcarbimid verantwortlich zu sein.

STOWELL et al (1980b) führten ebenfalls Versuche über erhöhte Acetaldehydgehalte nach Calciumcarbimid und Ethanol durch.

Sie fanden dabei, daß Calciumcarbimid (0,25 mg/kg Körpergewicht) einen mäßigen Flush und Acetaldehydspiegel im Blut von $25 - 188 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ erzeugt (vgl. Abb. 41).

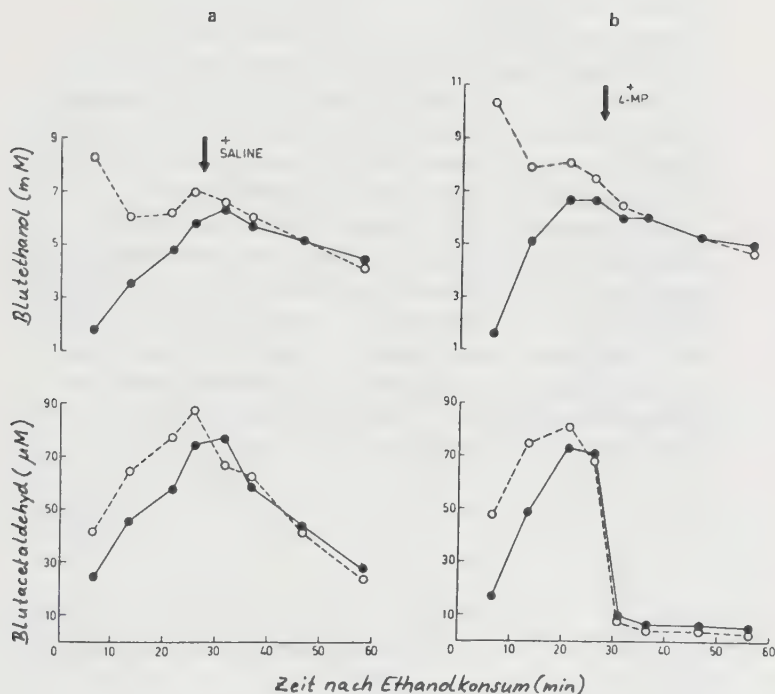


Abb. 41

Mittlere Blut-Ethanol- und Acetaldehydkonzentrationen von Probanden, denen Calciumcarbimid (0,25 mg/kg) und Ethanol (0,2 g/kg) oral verabreicht wurde (nach STOWELL et al 1980b)

Die Acetaldehyd- und Ethanolkonzentrationen wurden entweder direkt im Blut (●—●) oder indirekt über die Atemgasanalyse (o----o) bestimmt. Die Pfeile zeigen die Zeit an, zu der die Infusion von 4-Methylpyrazol (5 mg/kg) oder physiologischer Kochsalzlösung einsetzte. Alle Punkte repräsentieren die Mittelwerte aus Einzelbestimmungen von 4 Probanden

Bemerkenswert für den Einsatz des Calciumcarbimids in der Aversionstherapie ist die Untersuchung von BRIEN et al (1980):

4 männliche Alkoholiker nahmen zweimal je 0,4 g Ethanol/kg Körpergewicht 10 und 13,25 Stunden nach oraler Gabe von 0,7 mg Calciumcarbimid/kg Körpergewicht zu sich. Es zeigte sich eine Interaktion von Ethanol mit Calciumcarbimid in gesteigerten Blut-Acetaldehydkonzentrationen und erhöhtem Puls. Bei allen Probanden stieg jedoch die Blut-Acetaldehydkonzentration nach der zweiten Ethanolgabe weniger stark an, bei 3 Probanden war auch der Pulsanstieg nach der zweiten Ethanolgabe weniger hoch. Es zeigten sich zudem große intraindividuelle Schwankungen in der Steigerung des Blut-Acetaldehydspiegels und geringe Schwankungen in der Steigerung des Pulses (vgl. Tab. 36, 37 sowie Abb. 42, 43, 44).

Proband	Dosis	Ethanol Integralwert $\left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \cdot \text{h}\right)$	Ethanol Spitzenkonz. $\left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right)$	Acetaldehyd Integralwert $\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \cdot \text{h}\right)$	Acetaldehyd Spitzenkonz. $\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}\right)$	Puls- spitzen (bpm)
1	1	0,73	0,40	8,56	10,67	108
	2	1,04	0,75	1,65	2,66	84
2	1	1,00	0,63	2,60	3,92	130
	2	1,19	0,60	0,62	1,10	116
3	1	0,63	0,52	7,69	8,94	81
	2	0,89	0,66	3,97	7,36	84
4	1	0,89	0,63	11,12	11,94	82
	2	1,02	0,54	3,55	6,71	72

Tab. 36: Integral- und Spitzenwerte für die Konzentrationen von Ethanol und Acetaldehyd im Blut sowie für den Puls nach Gabe von 0,4g Ethanol/kg Körpergewicht 10 (Dosis 1) und 13,25 (Dosis 2) Stunden nach 0,7mg Calciumcarbid/kg Körpergewicht (nach BRIEN et al 1980).

Experiment	Ethanol Integralwert ($\frac{mg}{ml} \cdot h$)	Ethanol Spitzenkonz. ($\frac{mg}{ml}$)	Acetaldehyd Integralwert ($\frac{\mu g}{ml} \cdot h$)	Acetaldehyd Spitzenkonz. ($\frac{\mu g}{ml}$)	Puls- spitzen (bpm)
1	0,93	0,53	4,40	5,87	71
2	1,07	0,72	12,21	15,99	86
3	0,71	0,59	5,27	9,20	78
Variations- koeffizient (%)	20,2	15,8	58,7	49,9	9,6

Tab. 37: Integral- und Spitzenwerte für die Konzentrationen von Ethanol und Acetaldehyd im Blut sowie für den Puls nach Gabe von 0,4g Ethanol/kg Körpergewicht 12 Stunden nach 0,7mg Calciumcarbid/kg Körpergewicht bei Proband 3 (nach BRIEN et al 1980)

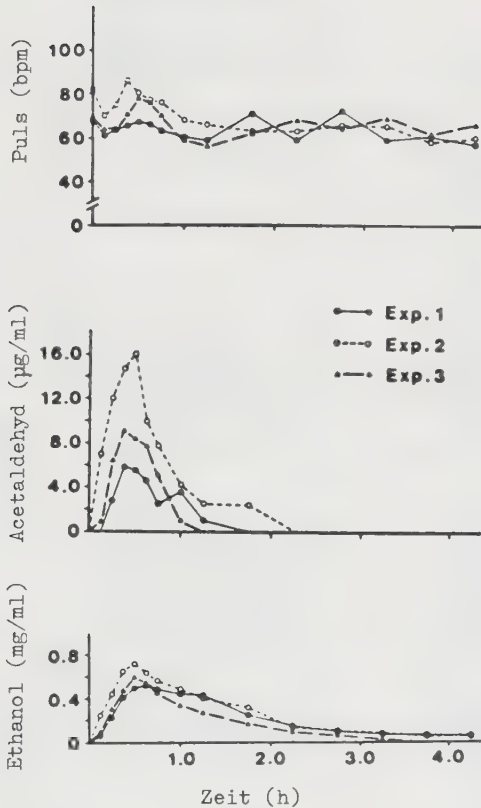


Abb. 42

Blut-Ethanol- und Blut-Acetaldehydkonzentrationen sowie Pulsrate bei Proband 3 nach Aufnahme von 0,4 g Ethanol/kg Körpergewicht 12 Stunden nach oraler Gabe von 0,7 mg Calciumcarbimid/kg Körpergewicht in Abhängigkeit von der Zeit (nach BRIEN et al 1980)

Die Versuche wurden in 3 Sitzungen durchgeführt
Experiment 1 (●—●)
Experiment 2 (○---○)
Experiment 3 (▲—▲)

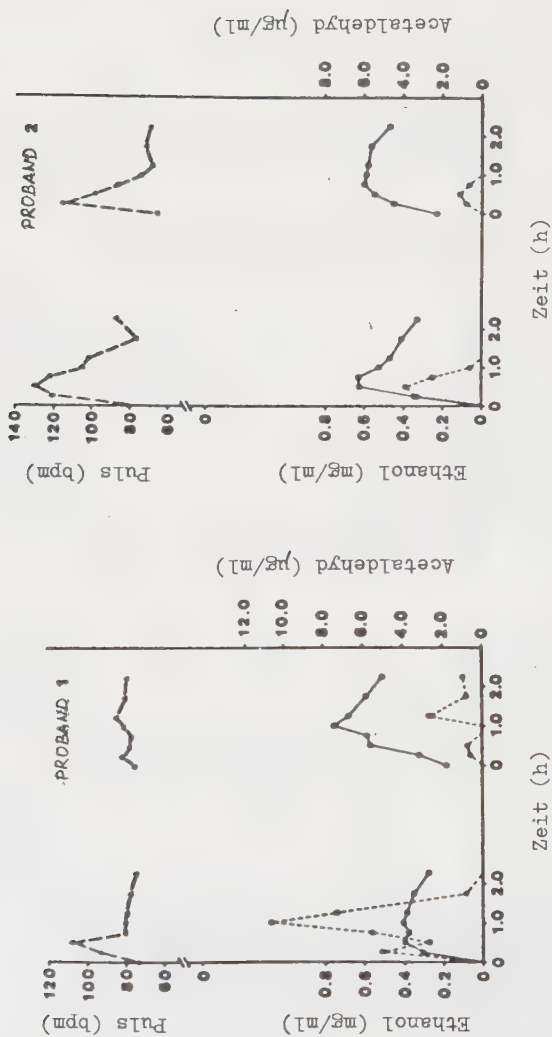


Abb. 43

Abhängigkeit der Blut-Ethanol (●)- und der Blut-Acetaldehydkonzentration (○) und des Pulses (▲) von der Zeit nach Aufnahme von 0,4 g Ethanol/kg Körpergewicht 10 und 13,25 Stunden nach oraler Gabe von 0,7 mg Calciumcarbid/kg Körpergewicht (nach BRIEN et al 1980)

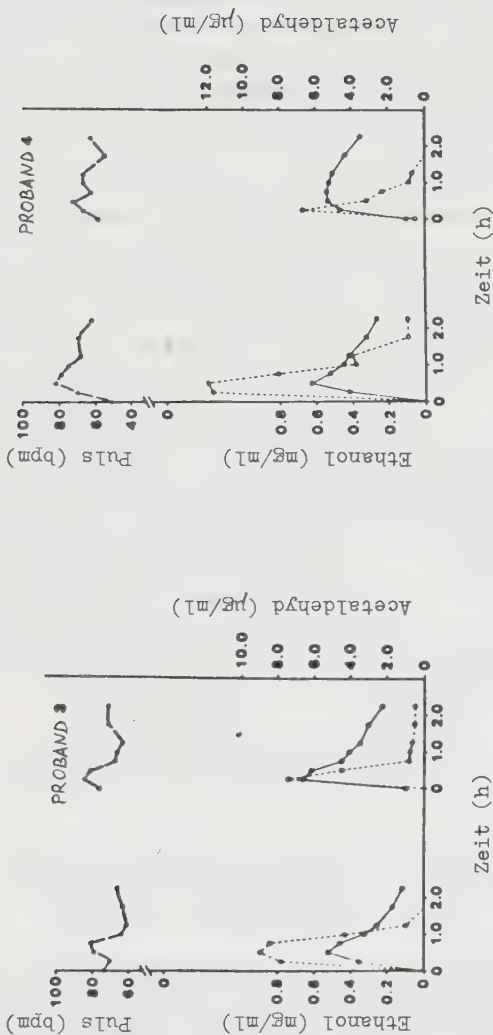


Abb. 44

Abhängigkeit der Blut-Ethanol (o)- und der Blut-Acetaldehydkonzentration (Δ) und des Pulses (▲) von der Zeit nach Aufnahme von 0,4 g Ethanol/kg Körpergewicht 10 und 13,25 Stunden nach oraler Gabe von 0,7 mg Calciumcarbimid/kg Körpergewicht (nach BRIEN et al 1980)

PEACHEY et al (1981), die ebenfalls erhöhte Blut-Acetaldehydspiegel nach Calciumcarbimidgabe beobachteten, schlagen sogar eine Bestimmung des Blut-Ethanol und des Blut-Acetaldehyds sowie eine Messung von Puls und Blutdruck vor, um die Empfindlichkeit auf Calciumcarbimid festzustellen, bevor mit einer Calciumcarbimid-Behandlung begonnen wird.

SÖLL (1980) untersuchte den Einfluß von Calciumcyanamid (Kalkstickstoff) auf den Blut-Acetaldehydspiegel bei zusätzlicher Ethanolgabe.

Kalkstickstoff (Calciumcyanamid, CaCN_2), der als Düngemittel und Herbizid sowie als chemischer Grundstoff verwendet wird, wird aus Calciumcarbid und Stickstoff gebildet.

Bereits 1914 beschrieb KOELSCH als erster das "Kalkstickstoffbrennen" nach Alkoholgenuß bei Arbeitern in der Kalkstickstoffindustrie. Dieses Kalkstickstoffbrennen kann auch als Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion interpretiert werden.

Interessant ist der von SÖLL (1980) zunächst ausgeführte Selbstversuch:

Bei der Versuchsperson (30 Jahre alt, 70 kg Körpergewicht) wurde am ersten Tag der normale Acetaldehydspiegel im Blut ohne Alkohol- und Cyanamideinfluß untersucht. Dabei wurden in einem Abstand von jeweils 10 Stunden drei Blutentnahmen aus der Cubitalvene durchgeführt.

Am zweiten Versuchstag nahm die Versuchsperson 50 mg Cyanamid (entspricht etwa 100 mg Calciumcyanamid) ein. Danach erfolgte ebenfalls eine Bestimmung des Blut-Acetaldehydspiegels.

Am dritten Versuchstag wurde 5 Stunden nach der ersten Messung des Acetaldehydspiegels eine definierte Menge von 50 ml 40 %igem Ethanol oral zugeführt und nach

einer halben Stunde der Acetaldehydanstieg im Blut bestimmt.

Genauso ging man am letzten Versuchstag vor, wobei jedoch zusätzlich zur gleichen Ethanolmenge vor Versuchsbeginn 50 mg Cyanamid eingenommen wurden.

Es zeigten sich nur am dritten und am vierten Versuchstag Änderungen des Acetaldehydspiegels, deshalb wurde in Abb. 45 lediglich der Blutacetaldehydspiegel dieser beiden Tage dargestellt.

In der gleichen Studie untersuchte SÖLL den Blut-Acetaldehydspiegel bei Arbeitern in der Kalkstickstoffindustrie.

22 Probanden, eingeteilt in 4 Gruppen, (alles Arbeiter in einem Kalkstickstoffwerk) mußten innerhalb von 10 Minuten eine Flasche Bier (0,5 Liter) mit einem Alkoholgehalt von 3 bis 4 % (ca. 15 g Alkohol) trinken. Eine nicht exponierte Vergleichsperson beteiligte sich ebenfalls an dem Test.

Der Blut-Acetaldehydspiegel wurde nach der Methode von BERNT und BERGMAYER (1974) photometrisch bestimmt.

Die von SÖLL (1980) gewonnenen Ergebnisse sind Tab. 38 zu entnehmen.

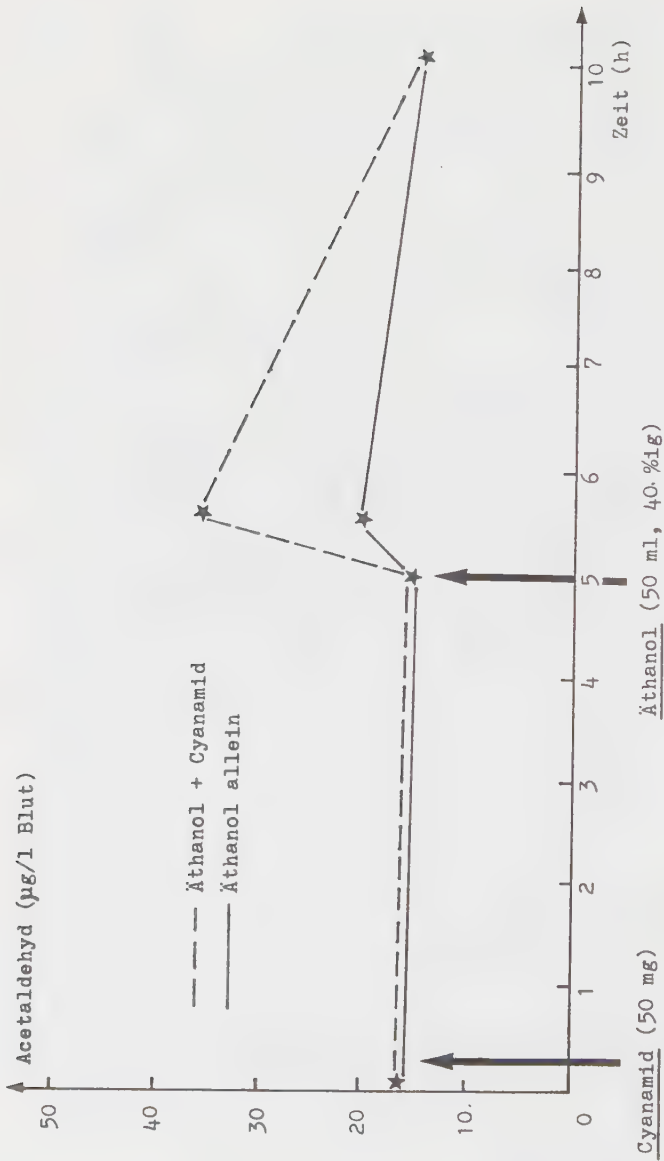


Abb. 45

Einfluß von Cyanamid und Alkohol auf den Blut-Acetaldehydspiegel (nach SÖLL 1980)

		mäßige Reaktion (n = 6)	schwache Reaktion (n = 7)	keine Reaktion (n = 9)	Vergleichs- person (4 mal)
Expositionsfreie Zeit (h)	$(\bar{x} \pm s)$	6 $\pm$ 4	7 $\pm$ 4	7 $\pm$ 4	
Gruppe 1 (> 2,5 mg/m ³)	(n = 5)	20 %	20 %	40 %	
Gruppe 2 (1 - 2,5 mg/m ³)	(n = 9)	22 %	11 %	67 %	
Gruppe 3 (< 1,0 mg/m ³)	(n = 8)	25 %	62 %	13 %	
Blutacetaldehyd (ug/l) vor Belastung	$(\bar{x} \pm s)$	34,7 $\pm$ 12,4	26,4 $\pm$ 11,2	23,2 $\pm$ 8,8	22,4 $\pm$ 3,7
Anstieg (30 min nach Belastung)	"	4,7 $\pm$ 6,1	10,5 $\pm$ 6,1	9,8 $\pm$ 7,8	5,2 $\pm$ 3,8
Blutalkohol (‰) vor Belastung	"	0,08 $\pm$ 0,12	0,10 $\pm$ 0,20	0,37 $\pm$ 0,48	0,04 $\pm$ 0,01
Anstieg (30 min nach Belastung)	"	0,39 $\pm$ 0,16	0,30 $\pm$ 0,12	0,26 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,05
Körpergewicht (kg)	"	84 $\pm$ 16	73 $\pm$ 12	79 $\pm$ 11	70

Tab. 38

Ergebnisse der Alkoholbelastung von 22 Kalkstickstoffarbeitern (nach SÖLL 1980)

SÖLL beobachtete nach Ethanolgenuß ein der Stärke des Kalkstickstoffbrennens entgegengesetztes Verhalten der Steigerung des Acetaldehydspiegels im Blut. Mit zunehmender Intensität der Reaktion war allerdings auch ein höherer Acetaldehydgehalt vor der Belastung zu erzielen. Dieser Wert erreichte nach der Alkoholbelastung ein für alle drei beobachteten Reaktionsstärken ähnliches Niveau. Der aufgrund der Selbstversuche von SÖLL vermutete entscheidende Einfluß des Acetaldehydspiegels auf die Genese des Kalkstickstoffbrennens ließ sich bei der vorhandenen Exposition der untersuchten Arbeiter in dem Kalkstickstoffwerk nicht bestätigen. Denkbar wäre deshalb auch eine unter Cyanamideinwirkung verstärkte Bildung von Acetaldehyd im zentralen Nervensystem nach Alkoholgenuß. Acetaldehyd könnte hier seine Wirkung direkt entfalten und die Unverträglichkeitsreaktion auslösen, bevor bzw. ohne daß ein erhöhter Acetaldehydanstieg im Blut nachweisbar ist.

In der folgenden Tabelle 39 sind die Acetaldehydkonzentrationen bei der Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion zusammenfassend dargestellt.

Autoren	Probanden	Calciumcarbid- gabe	Ethanolbelastung	AcH-Konzentra- tion ($10^{-7}M$)	Bemerkungen
Brien et al 1978	Alkoholiker männl.	0,7 mg/kg p.o.	0,5 g/kg p.o. 15 %ige Lösung	1,36-2,27 $\cdot 10^{-1}$ 9,55-17,9 $\cdot 10^{-1}$	leichtes Fröh- stück vorher
Stowell et al 1979		0,25 mg/kg	0,2 g/kg	5,68-42,7	
Brien et al 1980	4 männl.	0,7 mg/kg	0,4 g/kg Körpergewicht	0,2 $\cdot 10^4$ 1,01 $\cdot 10^3$ 2,35 $\cdot 10^3$	Ethanolgabe 10 h nach CC-Gabe Ethanolgabe 13,25 h nach CC-Gabe Ethanolgabe 12 h nach CC-Gabe
Söll 1980	22 Arbeiter in einem Kalkstick- stoffwerk	Cyanamid- exposition	-	7,88 $^{+2,8}$ 6 $^{+2,5}$ 5,2 $^{+2}$ 5 $^{+0,8}$ 1,06 $^{+1,39}$ 2,38 $^{+1,39}$ 2,23 $^{+1,77}$	mäßige Reaktion schwache Reaktion keine Reaktion Vergleichsperson Anstieg 30 min nach Ethanolgabe
Söll 1980	Selbst- versuch	50 mg 50 mg -	- 50 ml, 40%ig 50 ml, 40%ig	3,86 8,3 4,55	

Tab. 39

Blut-Acetaldehydspiegel bei der Calciumcarbid-Ethanol-Interaktion

AcH = Acetaldehyd

CC = Calciumcarbid

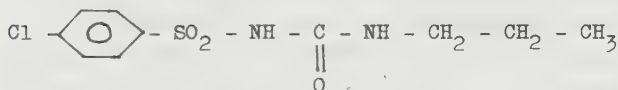
4. Diskussion

Zusammenfassend sei gesagt, daß ein Ethanolgenuß nach Calciumcarbimid-Medikation in den meisten Untersuchungen zu erhöhten Blut-Acetaldehydspiegeln führte. Der Wert von Calciumcarbimid in der Bekämpfung des Alkoholismus ist jedoch noch umstritten, insbesondere die oben genannten Studien von BRIEN et al (1980) und PEACHEY et al (1981) verlangen nach weiteren Forschungen auf dem Gebiet der Calciumcarbimid-Ethanol-Interaktion.

IV. Erbllicher Diabetes und der Chlorpropamid-Alkohol-Flush

1. Chlorpropamid, ein orales Antidiabetikum

Chlorpropamid (Diabetoral[®], Chloronase[®]) ist ein Sulfonylharnstoffderivat:



1940 wurde die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonamiden in Frankreich beschrieben und 1954 diese Eigenschaft bestimmter Derivate erstmals in Deutschland ausgenutzt. Kurz danach setzte man Tolbutamid, ein Sulfonylharnstoff-Derivat, therapeutisch ein. In der Zwischenzeit wurden ungezählte Verbindungen dieser Gruppe synthetisiert und getestet.

Chlorpropamid wird wie alle anderen Sulfonylharnstoff-derivate rasch resorbiert, maximale Plasmaspiegel sind nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Es hat bei einer üblichen Dosierung von 125 bis 500 mg pro Tag eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 36 Stunden und wird vorwiegend unverändert renal ausgeschieden. Wegen seiner ziemlich gleichmäßigen Wirkung über diese lange Zeit wird es von manchen amerikanischen Ärzten bevorzugt. Chlorpropamid, wie die übrigen Sulfonylharnstoffe, führt zu einer vermehrten Insulininkretion aus dem Pankreas, wobei man eine sehr rasche (in vivo innerhalb von Sekunden nach ausreichender Stimulierung eintretende Insulinfreisetzung) von einer zweiten, protrahierten Phase unterscheidet (FORTH et al 1977).

2. Charakteristika des Chlorpropamid-Alkohol-Flush (CPAF)

Bei Alkoholgenuß während der Sulfonylharnstoffmedikation kommt es zu einer Verstärkung der Hypoglykämie ganz besonders dann, wenn Ethanol Mahlzeiten ganz oder teilweise ersetzt (FORTH et al 1977).

Unter Chlorpropamidgabe kann es bei gleichzeitigem Alkoholgenuß aber sogar zu Antabus-ähnlichen Symptomen kommen (Tab. 41). Gesichtsflush fiel dabei besonders auf (SIGNORELLI 1959, CANESSA et al 1959, SALCEDO et al 1959, BLOCH et al 1959).

Es zeigte sich dabei, daß der Chlorpropamid-Alkohol-Flush frühestens 5 Minuten und spätestens 20 Minuten nach Alkoholgenuß auftritt und etwa 30 bis 60 Minuten lang anhält. Er tritt stets im Gesicht, manchmal auch an Nacken und den Streckseiten der Arme auf, verbunden mit Wärmegefühl, Kribbeln und Brennen im Gesicht, gelegentlich auch mit Schwindelgefühl.

LESLIE und PYKE (1978) beobachteten Atemschwierigkeiten während des Flush bei einigen Patienten, die an keiner respiratorischen Erkrankung litten. Vier von ihnen beschrieben auch ein Keuchen.

Wenige Probanden zeigten Flush mit Alkohol alleine, aber dies war ungewöhnlich und trat nur nach umfangreichem Alkoholkonsum auf, nicht nach jenen geringen Mengen, die zusammen mit Chlorpropamid den Chlorpropamid-Alkohol-Flush verursachten.

Jene Symptome, die bei der Chlorpropamid-Alkohol-Reaktion auftreten, zeigen große Ähnlichkeit zur Disulfiram-Alkohol-Reaktion. Im Gegensatz zur Disulfiram-Alkohol-Reaktion, die bei jedem auftrat, der Disulfiram genommen hatte, zeigten nur bestimmte Personen den Chlorpropamid-Alkohol-Flush.

Bei Vergleich mit anderen Antidiabetika war der Flush nahezu spezifisch auf Chlorpropamid:

Von 44 Patienten, die auf Chlorpropamid Flush zeigten, zeigten ihn nur drei, wenn sie Glibicid oder Glibenolamid erhielten. Klinisch beobachtete man nur sehr selten, daß Patienten, die andere Sulfonylharnstoffe einnahmen, auch mit Alkohol-Flush reagierten. 10 Patienten mit Chlorpropamid-Alkohol-Flush-Anamnese zeigten Flush nach reinem Alkohol. Der Flush ist deshalb nicht auf Begleitstoffe alkoholischer Getränke zurückzuführen. Es ist auch sehr unwahrscheinlich, daß der Flush auf einer Sensibilisierung durch frühere Sulfonylharnstoff-behandlungen beruht, da Patienten, die nie Sulfonylharnstoff erhielten, ebenfalls mit Flush reagierten.

Weiterhin beobachteten die von LESLIE und PYKE (1978) untersuchten Patienten den Flush seit Beginn der Sulfonylharnstofftherapie und keiner stellte einen Rückgang dieser Reaktion fest, die bei manchen Patienten bereits seit 20 Jahren bestand. Das Alter der betreffenden Patienten betrug 9 bis 92 Jahre, der Chlorpropamid-Alkohol-Flush zeigte dabei keine Abhängigkeit vom Geschlecht.

3. Zusammenhang zwischen dem Chlorpropamid-Alkohol-Flush und dem nicht-insulinabhängigen Diabetes

Die Beobachtung, daß der Chlorpropamid-Alkohol-Flush nicht bei allen Diabetikern, sondern nur bei etwa 33 % der Patienten, die mit Chlorpropamid behandelt wurden, auftrat, veranlaßte LESLIE und PYKE (1978) zur Untersuchung des Chlorpropamid-Alkohol-Flush an folgenden drei Personengruppen:

1. 234 ausgewählte nicht-insulin-abhängige Diabetiker,
2. 60 insulin-abhängige Diabetiker,
3. 60 normale, gesunde Probanden.

Den Probanden wurde zuerst ein Placebo gegeben und dann 40 ml Sherry 12 und 36 Stunden später. Nach 48 Stunden erhielten die Probanden eine Tablette Chlorpropamid (etwa 250 mg) und nach 12 bzw. 36 Stunden wieder 40 ml Sherry.

33 der 35 Probanden, die den Chlorpropamid-Alkohol-Flush schon in der Vergangenheit zeigten, reagierten positiv mit Flush bereits nach 12 Stunden, 36 Stunden nach Chlorpropamidgabe war der Flush noch stärker. Von 193 Patienten zeigte nur einer Flush nach Placebo. 6 Patienten wurden auf verschiedene Art getestet und zeigten stets die gleiche Reaktion.

Der Flush trat überwiegend bei Gruppe 1. auf, wogegen er bei den anderen Gruppen kaum zu beobachten war. 119 (51 %) nicht-insulin-abhängige Diabetiker zeigten Flush sowie 6 (10 %) insulin-abhängige Diabetiker und 6 (10 %) gesunde Probanden. Die letzteren hatten normale Ergebnisse bei Glucose-Toleranz-Tests.

LESLIE und PYKE (1978) beobachteten ebenfalls einen Chlorpropamid-Alkohol-Flush bei einer Diabetikerin und ihren beiden Töchtern, die ebenfalls an Diabetes litten. Sie fragten sich, ob diese Reaktion genetisch determiniert sein und in Beziehung zum Diabetes stehen könnte. (Insulin-abhängiger Diabetes = juveniler Beginn oder Typ 1; nicht-insulin-abhängiger Diabetes = Altersdiabetes, Typ 2). Es zeigte sich ein auffallender Unterschied im Auftreten des Chlorpropamid-Alkohol-Flush bei nicht-insulin-abhängigem Diabetes mit und ohne einer Familienanamnese 1. Ordnung (First-degree-family history = FDF) des Diabetes. Von 91 dieser Patienten mit FDF zeigten 74 (81 %) Flush. Die Zahlen ähneln jenen Untersuchungen von Probanden mit einem oder mehreren erkrankten Verwandten. Von den übrigen 143 Probanden ohne FDF bekamen nur 45

(31 %) Flush (siehe Tab. 40). Daneben zeigten jene Diabetiker mit insulin-abhängigem Diabetes keine Abhängigkeit hinsichtlich der Familienanamnese.

	Auftreten von Chlorpropamid-Alkohol-Flush	
	mit FDF	ohne FDF
Nicht-insulin-abhängige Diabetiker	74 (81 %) (n = 91)	45 (31 %) (n = 143)
insulin-abhängige Diabetiker	1 (7 %) (n = 14)	4 (9 %) (n = 46)

Tab. 40

Chlorpropamid-Alkohol-Flush (in %) bei nicht-insulin- und insulin-abhängigen Diabetikern mit und ohne Familienanamnese auf Diabetes (nach LESLIE und PYKE 1978)

Bei 2 Familien beobachteten LESLIE und PYKE (1978) einen Chlorpropamid-Alkohol-Flush innerhalb aller drei beobachteten Generationen (Abb. 46).

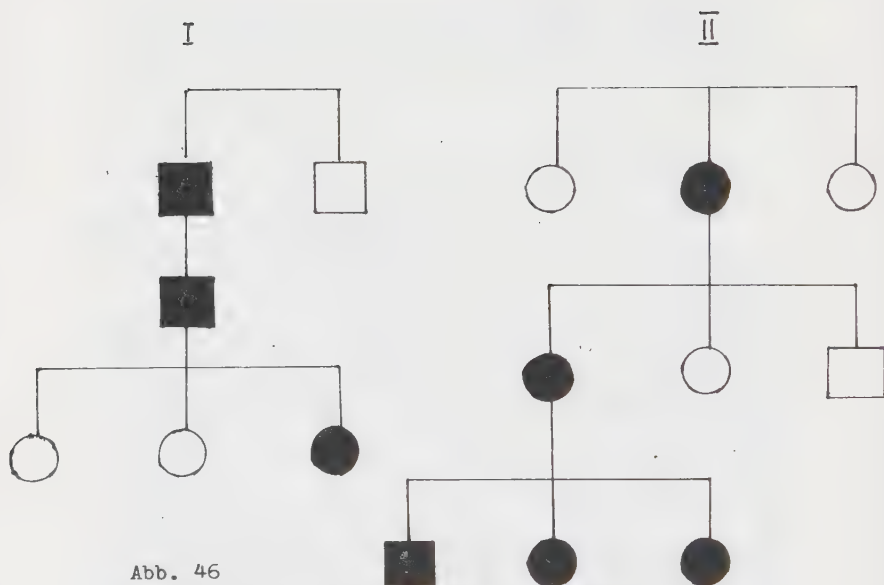


Abb. 46

Chlorpropamid-Alkohol-Flush innerhalb von 3 Generationen bei 2 untersuchten Familien (nach LESLIE und PYKE 1978)

■ } = Chlorpropamid-Alkohol-Flush
● }

Studien mit eineiigen Zwillingen ließen LESLIE und PYKE (1978) darauf schließen, daß der Chlorpropamid-Alkohol-Flush dominant vererblich ist. Der nicht-insulin-abhängige Diabetes könnte daher in zwei Gruppen eingeteilt werden:

1. Flusher mit strenger Familienanamnese des Diabetes,
2. Nicht-Flusher ohne strenge Familienanamnese.

Der Prozentsatz von nicht-insulin-abhängigen Diabetikern ohne Familienanamnese, die einen Flush zeigten (31 %), ist jedoch größer als bei gesunden Probanden. Dies könnte aber auch durch Ungenauigkeiten in der

Familienanamnese begründet sein. Nach dem Hardy-Weinberg-Prinzip sollte das relative Verhältnis von "Flushern" zu "Nicht-Flushern" von einer Generation zur anderen konstant bleiben.

JERNTORP et al (1980) fanden, daß von 11 nicht-insulin-abhängigen Diabetikern bei Chlorpropamid-Behandlung 9 (82 %) "Flusher" waren und sogar unter 24 Probanden, die nur eine einzelne Tablette Chlorpropamid erhielten, waren 7 (29 %) "Flusher".

LESLIE und PYKE (1978) gehen aufgrund ihrer Ergebnisse davon aus, daß jemand, der einen Chlorpropamid-Alkohol-Flush zeigt und gesund ist, ein höheres Risiko für einen nicht-insulin-abhängigen Diabetes besitzt, besonders wenn eine entsprechende Familienanamnese vorliegt, als einer, der mit keinem Chlorpropamid-Alkohol-Flush reagiert.

Die Ursachen für den Zusammenhang zwischen dem Chlorpropamid-Alkohol-Flush und dem Diabetes konnten von LESLIE und PYKE (1978) aber nicht geklärt werden.

PYKE und LESLIE (1978) gehen in ihren Betrachtungen sogar so weit, daß sie annehmen, daß der Chlorpropamid-Alkohol-Flush der Manifestation von nicht-insulin-abhängigem Diabetes vorausgeht. Sie führen weiter aus, daß 1/5 der Fälle mit nicht-insulin-abhängigem Diabetes das Syndrom zeigen, das charakterisiert ist durch Diabetes, der autosomal dominant vererbt wird, und mit dem Chlorpropamid-Alkohol-Flush verbunden ist. Sie schlagen vor, daß dieses Syndrom mit einem einfachen Provokationstest vor dem Auftreten einer Glucoseintoleranz herausgefunden bzw. dargestellt werden kann. Der Chlorpropamid-Alkohol-Flush agiert demnach als genetisches Zeichen dieses Syndroms.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Arbeit von KÖBBERLING et al (1980).

Sie beschäftigten sich ebenfalls mit der von LESLIE und PYKE (1978) aufgegriffenen Problematik (siehe oben). Die beschriebenen Hitzeempfindungen im Gesicht, ausgelöst durch Alkohol bei mit Chlorpropamid behandelten Patienten, als genetisches Zeichen für einen dominant vererblichen Typ des nicht-insulin-abhängigen Diabetes waren Gegenstand ihrer Untersuchungen. KÖBBERLING et al (1980) führten ihre Versuche unter den gleichen Bedingungen durch, wie sie von LESLIE und PYKE (1978) (siehe oben) beschrieben wurden. Ihre Ergebnisse unterscheiden sich jedoch erheblich von denen von LESLIE und PYKE (1978).

Es wurde ein Chlorpropamid-Alkohol-Flush bei 16,9 % der gesunden Kontrollprobanden ($n = 154$), bei 23,3 % der insulin-abhängigen Diabetiker ($n = 437$) und bei 16,5 % der Patienten mit nicht-insulin-abhängigem Diabetes ($n = 145$) beobachtet. Demnach ist die Häufigkeit des Chlorpropamid-Alkohol-Flush höher bei normalen Kontrollprobanden und insulin-abhängigen Diabetikern als bei jenen Patienten mit nicht-insulin-abhängigem Diabetes. Auch konnte kein Unterschied beobachtet werden zwischen Patienten mit nicht-insulin-abhängigem Diabetes mit und jenen ohne Familienanamnese Diabetes. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen der Studie waren statistisch unbedeutend.

Die Spezifität der Methode wurde durch Messungen der Hauttemperatur und durch zusätzliche Placebo-Tests nicht verbessert.

Der Chlorpropamid-Alkohol-Flush scheint nach KÖBBERLING et al (1980) daher für keinen speziellen Typ des Diabetes mellitus spezifisch zu sein. Dies wurde auch anhand kleinerer Untersuchungen (14 gesunde Probanden, 19 Diabetiker) von anderen Autoren beschrieben (DREYER et al 1980).

KÖBBERLING et al (1980) stellten auch eine gleiche HLA-Verteilung unter Chlorpropamid-Alkohol-Flush-positiven und -negativen Patienten mit insulin-abhängigem Diabetes fest und schließen deshalb darauf, daß es keinen ätiologischen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gibt. Sie weisen weiter darauf hin, daß die Hypothesen über die Ätiologie dieser Art des Diabetes, die auf dem Chlorpropamid-Alkohol-Flush beruhen, mit Vorsicht betrachtet werden sollten.

4. Der Chlorpropamid-Alkohol-Flush und erhöhte Acetaldehydspiegel im Blut

Wie bereits anfangs erwähnt, weist die klinische Ähnlichkeit des Chlorpropamid-Alkohol-Flush mit der Disulfiram-Alkohol-Reaktion auf ähnliche pharmakologische Mechanismen hinsichtlich der Auslösung der toxischen Wirkungen hin. Dies würde bedeuten, daß auch Chlorpropamid die Oxidation des Ethanol stören und zu einer Akkumulation von Acetaldehyd führen müßte.

FITZGERALD et al (1962) beschäftigten sich mit dieser Problematik:

100 nicht nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählte Diabetiker, die Chlorpropamid einnahmen, wurden nach ungewöhnlichem Gesicht-Flush nach Ethanolgenuß befragt: 22 von 67 Probanden beschrieben nach Ethanolkonsum toxische Erscheinungen, die unter dem Begriff Flush zusammengefaßt werden können.

In Tab. 41 sind die Ergebnisse von FITZGERALD et al (1962) im Vergleich zu jenen anderer Autoren dargestellt.

	Fitzgerald et al 1962	Signorelli 1959	Canessa et al 1959	Salcedo und Borges 1959	Bloch und Lenhardt 1959
Gesamtzahl der Patienten	100	23	80	29	215
Patienten mit Flushsymptomatik	22	8	10	7	31
Patienten ohne Flushsymptomatik	33	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt
Prozentualer Anteil der Flusher an der Gesamtzahl der Patienten	22	35	13	24	14

Tab. 41

Häufigkeit des Alkoholflush bei Patienten, die mit Chlorpropamid behandelt werden - Vergleich der Ergebnisse bei verschiedenen Untersuchergruppen (nach FITZGERALD et al 1962)

In schwachen Fällen bestanden diese toxischen Erscheinungen nur im Gesichts-Flush. In schweren Fällen traten Rötungen der Bindehaut, Kopfschmerz und ein Gefühl der Atemlosigkeit auf. Diese Reaktionen ähnelten jenen bei Patienten, die nach Disulfiram, Cyanamid und einer Anzahl anderer Substanzen Alkohol zu sich nahmen.

Deshalb wurde die Acetaldehydmenge im Blut 30 Minuten nach Gabe von 25 ml Ethanol bei 4 Diabetikern, die Chlorpropamid erhielten und eine Reaktion zeigten, und bei 6 Diabetikern vor und nach Gabe von Chlorpropamid gemessen. Es konnte keine ungewöhnliche Akkumulation von Acetaldehyd bei den Probanden mit starker Flushsymptomatik festgestellt werden, wie aus den Tab. 42 und 43 zu entnehmen ist.

Stärke der Reaktion	Ethanolkonzentration (M)	Acetaldehydkonzentration (M)
Probanden, die auf Chlorpropamid eine Reaktion zeigten		
V.T. ++++	$6,08 \cdot 10^{-3}$	$4,32 \cdot 10^{-5}$
K.K. ++	$4,78 \cdot 10^{-3}$	$4,09 \cdot 10^{-5}$
J.P. ++	$1,04 \cdot 10^{-3}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$
E.M. +++	$5,87 \cdot 10^{-3}$	$4,09 \cdot 10^{-5}$
Durchschnittliche Konzentrationen bei Disulfiramgabe		
Hald und Jacobsen 1948	$4,3 \cdot 10^{-3}$	$14,7 \cdot 10^{-5}$
Hine et al 1952	$4,1 \cdot 10^{-3}$	$9,55 \cdot 10^{-5}$
Raby 1954	$15,0 \cdot 10^{-3}$	$30,7 \cdot 10^{-5}$

Tab. 42

Häufigkeit des Alkohol-Flush bei Patienten unter Chlorpropamidmedikation (nach FITZGERALD et al 1962)

Patient	Vorher		Stärke der Reaktion	Nachher	
	Ethanol- konzentration ($10^{-3}M$)	Acetaldehyd- konzentration ($10^{-5}M$)		Ethanol- konzentration ($10^{-3}M$)	Acetaldehyd- konzentration ($10^{-5}M$)
T.R.	4,13	3,64	keine	5,87	4,55
G.R.	5,43	4,32	keine	8,48	3,64
C.F.	10,2	2,95	keine	6,96	5,91
N.W.	7,83	3,86	++	6,30	3,64
J.M.	7,05	5,0	++	9,78	5,23
R.G.	12,5	5,91	+	6,30	3,86

Tab. 43

Blutkonzentrationen vor und nach Behandlung mit Chlorpropamid
(nach FITZGERALD et al 1962)

Obwohl klinisch eine Ähnlichkeit zur Antabus-Alkohol-Reaktion besteht, scheint der Chlorpropamid-Alkohol-Flush nach FITZGERALD et al (1962) nicht die gleiche Ursache zu haben. Sie vermuten vielmehr, daß der Chlorpropamid-Alkohol-Flush als eine unspezifische Steigerung der normalen Antwort kleiner Gefäße auf Ethanol interpretiert werden kann.

Dagegen wird in der Arbeit von BARNETT und PYKE (1981) doch eine Zunahme der Acetaldehydkonzentration im Blut während des Chlorpropamid-Alkohol-Flush-Tests als objektiver Indikator für den Chlorpropamid-Alkohol-Flush betrachtet (vgl. JERNTORP). Der Flush wurde subjektiv und objektiv durch Messung der Hauttemperatur im Gesicht festgestellt. "Flusher" zeigen demnach eine vielfach größere Steigerung des Blut-Acetaldehydspiegels als "Nicht-Flusher".

In den Untersuchungen von LESLIE et al (1979) wird auch auf einen Chlorpropamid-Alkohol-Flush bei nicht-insulin-abhängigem Diabetes besonders bei Familienanamnese auf Diabetes eingegangen.

Sie blockierten den Chlorpropamid-Alkohol-Flush bei drei Probanden (2 Diabetiker, 1 Nicht-Diabetiker) durch den spezifischen Opiatantagonisten Naloxon.

Bei 9 Probanden (6 Diabetiker darunter) wurde der Chlorpropamid-Alkohol-Flush durch den Enkephalinanalogen mit opiatähnlicher Aktivität, dem (D - Ala, MePhe, Met(O) -ol) Enkephalin (DAMME) reproduziert.

Der Chlorpropamid-Alkohol-Flush mag nach der Ansicht von LESLIE et al (1979) auf eine gesteigerte Sensibilität auf endogene Opiate zurückzuführen sein. DAMME und andere Verbindungen mit opiatähnlicher Aktivität wie Morphin und β -Endorphin wirken auf den Kohlenwasserstoff-Metabolismus und die Insulinsekretion. Zuneh-

mende Empfindlichkeit auf endogene Opiate wie dem Enkephalin, mögen daher die Ursache für nicht-insulin-abhängigen Diabetes verbunden mit Chlorpropamid-Alkohol-Flush sein (LESLIE et al 1979).

Auf welche Weise die Interaktion von Chlorpropamid mit Alkohol eine opiatähnliche Aktivität hervorruft, konnte in der Untersuchung nicht geklärt werden. Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß Alkohol selbst opiat-ähnliche Aktivität zeigen kann, da ein alkoholisches Koma durch Naloxon aufgehoben werden kann (SORENSEN et al 1979). Weiterhin wirkt Alkohol auf cerebrales Calcium in der gleichen Weise wie Morphin, und dieser Effekt kann ebenfalls durch Naloxon rückgängig gemacht werden.

STRAKOSCH et al (1980) testeten die Blockierung des Chlorpropamid-Alkohol-Flush durch Aspirin, Chlorpheniramin und Cimetidin bei 24 mit Chlorpropamid-behandelten nicht-insulin-abhängigen Diabetikern.

Nur Aspirin senkte die Anzahl der Patienten mit Flush bedeutend. 5 Patienten, die genauer untersucht wurden, zeigten alle eine Unterdrückung des Chlorpropamid-Alkohol-Flush durch Aspirin mit einer durchschnittlichen Temperatursteigerung im Gesicht während des Flush um $2,4^{\circ}\text{C}$ nach Vorbehandlung mit einem Placebo und einer Zunahme von $0,4^{\circ}\text{C}$ nach Vorbehandlung mit Aspirin. STRAKOSCH et al (1980) führten dazu aus, daß Met-Enkephalin den Prostaglandingehalt im Rattengehirn steigert. Alkohol könnte die Menge der Prostaglandine zentral steigern oder sie freisetzen, entweder direkt oder über eine Enkephalin-Freisetzung. Dies mag zentral den Flush verursachen und auf eine Blockade durch Aspirin empfindlich sein. Die Blockade des Chlorpropamid-Alkohol-Flush durch Aspirin könnte auf einer Wirkung auf die Prostaglandinsynthese beruhen.

5. Diskussion

Inwieweit nun der Chlorpropamid-Alkohol-Flush auf einen gesteigerten Blut-Acetaldehydspiegel zurückzuführen ist, ist nach dem Studium der gegenwärtigen Forschungsergebnisse zur Zeit noch unklar. Auch scheint der Chlorpropamid-Alkohol-Flush als Symptom des nicht-insulin-abhängigen Diabetes noch umstritten zu sein.

V. *Coprinus atramentarius* und sein Einfluß auf den Ethanol-Metabolismus

1. *Coprinus atramentarius*: Beschreibung und Vorkommen

Bei FORTH et al (1977) findet man folgende Beschreibung des Pilzes *Coprinus atramentarius* (Knoten- oder Faltentintling): Dieser Pilz mit 4 bis 10 cm breitem, aschgrauem Hut und mit büschelig verwachsenen Fruchtkörpern ist in jungem Zustand essbar. In älterem Zustand zerfließen Hut und Blätter zu einem schwarz-braunen, tintenartigen Brei. Er kommt im Spätherbst an Wegen, Straßenböschungen, Gartenzäunen, auch auf Wiesen und Äckern vor. Für sich allein erzeugt der Pilz keine Krankheitssymptome, zusammen mit Alkohol die gleichen Symptome, wie sie nach vorheriger Gabe von Disulfiram ausgelöst werden.

2. *Coprinus atramentarius* und der Ethanolgenuß

a) Toxische Erscheinungen nach Ethanolgenuß

Von dem Pilz ist schon lange bekannt, daß er toxische Reaktionen mit Ethanol hervorruft. Diese entsprechen, wie oben bereits erwähnt, weitgehend jenen bei der Antabus-Alkohol-Interaktion: Hitzegefühl, Gesichtsfusch, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Durst, Atemschwierigkeiten, Verwirrungszustände, Schwindel u.a.

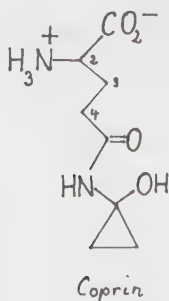
Wie aber bei FORTH et al (1977) weiter zu entnehmen ist, verläuft diese Vergiftung im allgemeinen harmlos und bedarf keiner besonderen Behandlung.

b) Wirkungsmechanismus der Coprin-Ethanol-Interaktion

Es soll nun im folgenden auf den Wirkungsmechanismus, der diesen Intoxikationserscheinungen zugrunde liegen mag, näher eingegangen werden.

Prinzipiell wird angenommen, daß der Pilz, wenn er zusammen mit Alkohol genossen wird, den Ethanol-Metabolismus hemmt und daher gesteigerte Blut-Acetaldehydspiegel induziert (COLDWELL et al 1963).

Vielfach wurde das Coprin (N^5 -(1-Hydroxycyclopropyl)-L-Glutamin) als der eigentliche Wirkstoff angesehen. Es ist von seiner Struktur her zur Chelatbildung befähigt (FORTH et al 1977).



Coprin macht etwa 0,1 % des Trockengewichts des Pilzes aus (HATFIELD und SCHAUMBERG 1975).

Man vermutete anfangs, daß Coprin als Hemmstoff der Aldehyddehydrogenase wirkt.

TOTTMAR et al (1977a) beobachteten bei Versuchen mit der Aldehyddehydrogenase der Rattenleber, daß Coprin einen raschen Wirkungseintritt wie bei Cyanamid zeigt. Die größte Inhibition der Aldehyddehydrogenase war nach 2 bis 12 Stunden zu registrieren mit einer langen Wirkungsdauer wie Disulfiram und einer noch meßbaren Hemmung nach 144 Stunden.

Man stellte dabei aber fest, daß Coprin ein Inhibitor der Aldehyddehydrogenase in vivo, nicht jedoch in vitro ist (TOTTMAR et al 1977a, HATFIELD und SCHAUMBERG 1975, TOTTMAR und LINDBERG 1977).

Es wurde deshalb angenommen, daß es in vivo über einen seiner Metaboliten, dem 1-Aminocyclopropanol (ACP) wirkt (TOTTMAR et al 1977a), welches in vivo und in vitro eine Hemmung der Aldehyddehydrogenase zeigte.

Die Inhibition der Aldehyddehydrogenase-Aktivität in vitro wurde von TOTTMAR et al (1977a) untersucht und ist in Abb. 47 graphisch dargestellt.

Bei einer Konzentration bis zu 3 mM hemmte Coprin die low- k_m -Aldehyddehydrogenase nicht, wogegen ACP bereits eine wirkungsvolle Inhibition zeigte. Eine rascher fortschreitende Abnahme der Enzymaktivität wurde beobachtet, wenn das Enzym mit NAD^+ und ACP in der Abwesenheit von Acetaldehyd inkubiert wurde; ähnliche Ergebnisse erhielt man bei Versuchen mit Disulfiram und Cyanamid. Bei einer Inhibitorkonzentration von 20 μM beobachtete man 5 Minuten nach Copringabe eine Inhibition von 50 % der ursprünglichen Enzymaktivität.

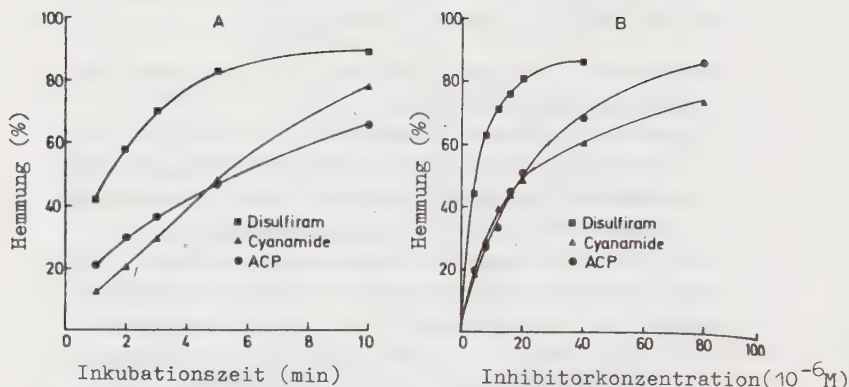


Abb. 47

Hemmung der low-k-Aldehyddehydrogenase in vitro durch 1-Aminocyclopropanolhydrochlorid (ACP) (nach TOTMAR et al 1977a)

Die Enzymzubereitung (0,15 mg Protein in einem Volumen von 2,1 ml) wurde unterschiedlich lange bei 23°C in einem Natriumphosphatpuffer (pH 8,8) vorinkubiert. Der Puffer enthielt 0,5 ml NAD und den Inhibitor. Acetaldehyd wurde zur Startung der Reaktion dazugegeben. Die Reaktion verlief etwa 5 Minuten lang linear. In der Abwesenheit des Inhibitors konnte kein Verlust der Aktivität während der Vorinkubation beobachtet werden.

- A) Enzymaktivität nach Vorinkubation von 1-10 Minuten bei einer Inhibitorkonzentration von 20 µM
- B) Enzymaktivität bei Inhibitorkonzentration nach einer Vorinkubation von 5 Minuten

Bei einer ACP-Konzentration kleiner 0,2 mM wurde das Enzym nicht gehemmt, wenn es zu einem Acetaldehyd-enthaltenden (25 µM) Reaktionsansatz gegeben wurde. Bei höheren Konzentrationen (0,2 - 1 mM) konnte jedoch eine allmähliche Abnahme der Aktivität während des Reaktionsverlaufes beobachtet werden. Acetaldehyd könnte möglicherweise einen protektiven Effekt auf das

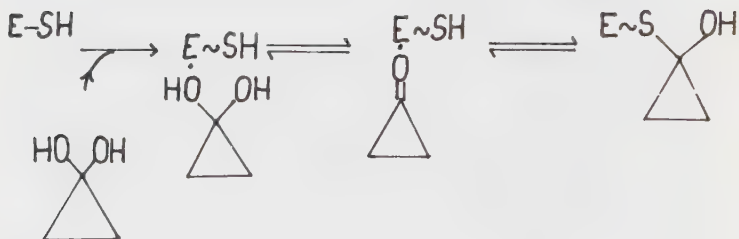
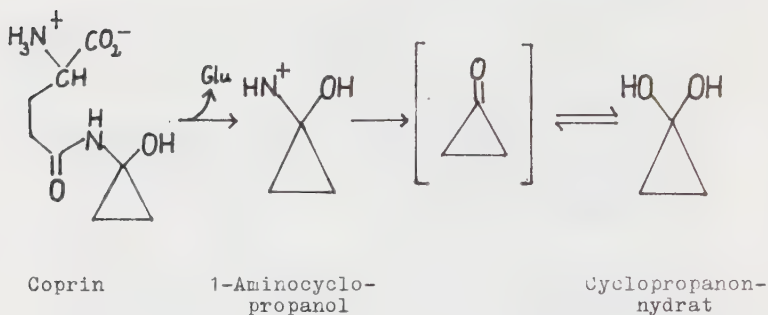
Enzym ausüben; vermutlich ist das auch in vivo in ähnlicher Weise der Fall.

Coprin und ACP verursachen eine rasche Abnahme der Aktivität der low- k_m -Aldehyddehydrogenase. Die Inhibition betrug 82 bis 98 % nach 2 bis 12 Stunden und hielt bei den beobachteten Ratten lange an.

Bei hohen ACP-Konzentrationen konnte eine Hemmung der high- k_m -Aldehyddehydrogenase festgestellt werden (TOTTMAR et al 1977a).

WISEMAN und ABELES (1979) vermuten, daß Coprin in vivo durch Hydrolyse über 1-Aminocyclopropanol zu Cyclopropanonhydrat aktiviert wird. Sie untersuchten den Mechanismus der Inhibition durch Cyclopropanonhydrat anhand der Hefe-Aldehyddehydrogenase. Die Hemmung der Hefe-Aldehyddehydrogenase durch Cyclopropanonhydrat erwies sich als reversibel. Sie betrifft die Thiolgruppe der aktiven Stelle des Enzyms und zeigt Sättigungskinetik mit Abhängigkeit zur Inhibitor-konzentration. WISEMAN und ABELES (1979) schlagen vor, daß das Enzym die Dehydration von Cyclopropanonhydrat katalysiert (vgl. Abb. 48), welches dann ein kinetisch stabiles Thiohemiketal mit der Thio-Gruppe der aktiven Stelle bildet. Dieses Thiohemiketal mag analog dem Thiohemiacetal sein, das als obligatorisches Intermediat der enzymkatalysierten Oxidation von Aldehyden betrachtet wird. Cyclopropanonhydrat inhibiert eine Anzahl von Enzymen, die auf Thioreagentien empfindlich reagieren.

Abb. 48 Mechanismus der Hemmung der Hefealdehyddehydrogenase durch Coprin (nach WISEMAN und ABELES 1979)



Dieses Thiohemiketal kann vermutlich durch NAD nicht oxidiert werden und ist kinetisch stabil.

c) Erhöhte Acetaldehydspiegel im Blut bei der
Coprin-Ethanol-Interaktion

Der Einfluß von Coprin bzw. seiner Metaboliten auf die Acetaldehydkonzentration im Blut bei Ethanolgenuß soll an dieser Stelle erläutert werden.

TOTTMAR et al (1977a) verabreichten 5 Ratten nach einer Prämedikation mit Coprin oder ACP (27 mg/kg Körpergewicht, 24 Stunden vorher) 1,5 g Ethanol/kg Körpergewicht intraperitoneal. Danach bestimmten sie die Blut-Acetaldehydkonzentrationen und die Ethanoleliminationsrate bei diesen Tieren und bei Kontrollratten (vgl. Abb. 49).

Bei den Ratten, die mit Coprin oder ACP vorbehandelt wurden, beobachteten TOTTMAR et al (1977a) beinahe 20 mal höhere Acetaldehydspiegel im Blut als bei den Kontrolltieren. Die Ethanoleliminationsrate wurde dabei um 20 bis 30 % gesenkt und betrug 324 ± 30 bzw. 293 ± 13 mg Ethanol/kg Körpergewicht bei Ratten die mit Coprin bzw. mit ACP vorbehandelt waren. Sie belief sich auf 410 ± 18 mg Ethanol/kg Körpergewicht bei den Kontrolltieren.

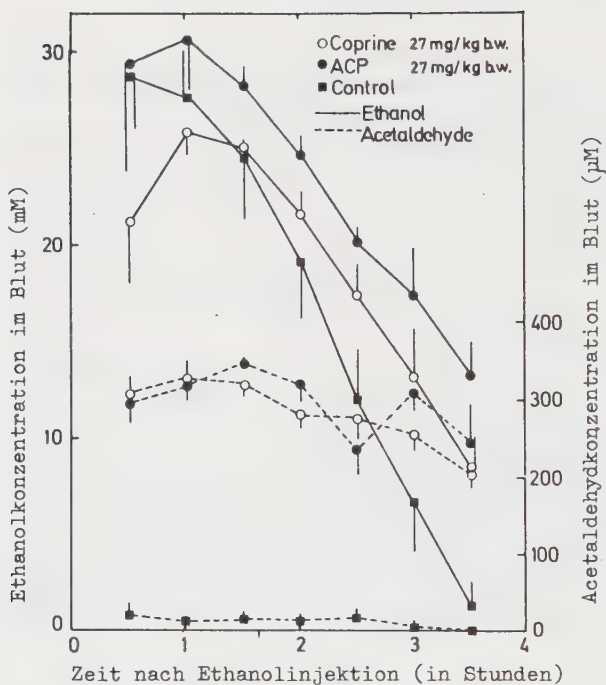


Abb. 49

Wirkung von Coprin und 1-Aminocyclopropanol auf den Blut-Acetaldehydspiegel und die Ethanol-Eliminationsrate in vivo (nach TOTMAR et al 1977a)

Die Ratten erhielten 1,50 g Ethanol/kg Körpergewicht intraperitoneal 24 Stunden nach Inhibitorgabe (27 mg/kg).

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte von Experimenten mit 5 Ratten

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Ratten erhalten, die 2 Stunden lang vorbehandelt wurden. Der Zeitverlauf der Inhibition der Acetaldehyd-Oxidation wurde bei verschiedenen Coprin-Dosen verfolgt (9,27 und 81 mg/kg Körpergewicht). Hohe Acetaldehydspiegel konnten noch 72 Stunden nach Gabe von Coprin gemessen werden. Bei der höchsten Dosis stellte man eine gesteigerte Blut-Acetaldehydkonzentration noch nach 144 Stunden fest. Die Ergebnisse mit ACP waren identisch (TOTTMAR et al 1977a).

Die Inhibition des Ethanol-Metabolismus durch Cyclopropanonhydrat wurde von WISEMAN und ABELES (1979) an männlichen Swiss-Albino-Mäusen (Gewicht 12 - 18 g) studiert. Diese erhielten 0,06 M Cyclopropanon in Wasser gelöst (17 ml, 1,0 mmol/kg Körpergewicht) i.p. und 3 Stunden später 4 M Ethanol (17 ml, 6,7 mmol/kg Körpergewicht).

Das entnommene Blut wurde auf die Ethanol- und Acetaldehydspiegel untersucht.

Die Ethanolspiegel im Blut waren 6 Stunden nach Injektion bei den mit Cyclopropanonhydrat behandelten Mäusen erheblich höher als bei den Kontrolltieren.

WISEMAN und ABELES (1979) konnten bei den mit Cyclopropanonhydrat vorbehandelten Swiss-Albino-Mäusen etwa 6 Stunden nach der Ethanolinjektion $1,7 \cdot 10^{-3}$ M Acetaldehyd im Blut feststellen. Die Kontrolltiere, die vor der Ethanolgabe (4M) kein Cyclopropanonhydrat erhielten, zeigten dagegen nur $1,21 \cdot 10^{-3}$ M Acetaldehyd im Blut (vgl. Abb. 50).

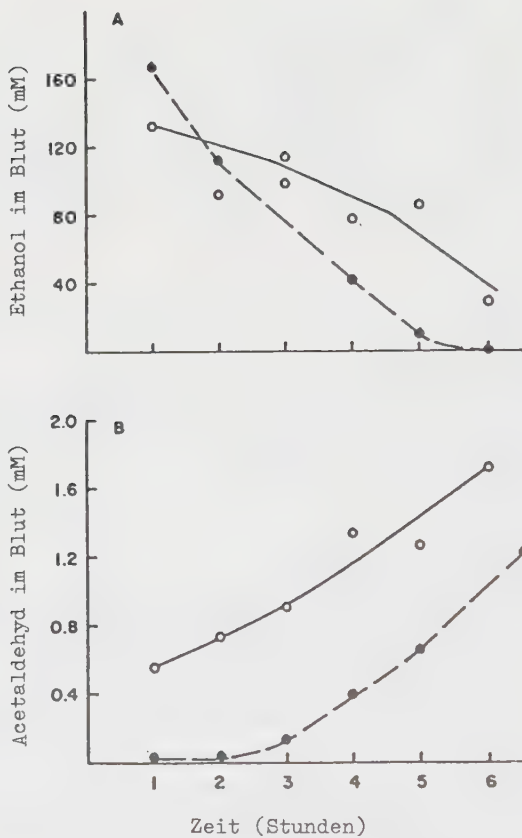


Abb. 50

Hemmung des Ethanol-Metabolismus durch Cyclopropanonhydrat (nach WISEMAN und ABELES 1979)

- Mäuse, die mit Cyclopropanonhydrat behandelt wurden (i.p.)
- Kontrolltiere, die nur Ethanol i.p. erhielten

	Konzentrationen		
Tottmar et al 1977 Ratte	Ethanol	Coprin	Acetaldehyd
	1,5 g/kg	27 mg/kg	$3 \cdot 10^{-5} \text{M}$
	Ethanol	1-Aminocyclo- propanol	Acetaldehyd
	1,5 g/kg	27 mg/kg	$3,5 \cdot 10^{-5} \text{M}$
Wiseman und Abeles 1979, Swiss-Albino-Maus	Ethanol	Cyclopropa- nonhydrat	Acetaldehyd
	4M	0,06M	$1,7 \cdot 10^{-3} \text{M}$
	4M	-	$1,21 \cdot 10^{-3} \text{M}$

Tab. 44

Zusammenstellung der gemessenen Blut-Acetaldehyd-
spiegel bei Behandlung mit Coprin bzw. mit dessen
Metaboliten

3. Diskussion

Nach dem Studium der veröffentlichten Arbeiten kann gesagt werden, daß Coprin bzw. dessen Metaboliten als Hemmstoffe der Aldehyddehydrogenase die Blut-Acetaldehydspiegel bei gleichzeitigem Genuß von Ethanol eindeutig erhöhen.

Nach TOTTMAR et al (1977a) sind sie etwa 20 mal höher bei Ratten, die damit behandelt wurden, als bei Kontrolltieren. WISEMAN und ABELES (1979) fanden Werte, die nur um ungefähr 30 % über jenen bei alleinigem Ethanolkonsum liegen. Es fällt auch auf, daß beide Untersuchergruppen in ihren Ergebnissen um etwa zwei Zehnerpotenzen auseinanderliegen. Auf weitere Forschungen auf diesem Gebiet muß daher gewartet werden.

VI. Antibiotika und ihre Interaktionen mit Ethanol

Eine Reihe von Medikamenten führt bei gleichzeitigem Alkoholgenuß (wie etwa das Chlorpropamid) zu Erscheinungen, die der Disulfiram-Alkohol-Reaktion sehr ähnlich sind.

FOSTER et al (1980) beschreiben eine Disulfiram-ähnliche Reaktion mit einem parenteral zu verabreichen- den, halbsynthetischen Cephalosporin, dem Cefoperazon (T-1551, Pfizer Pharmazeuticals, Inc.).

Cefoperazon wirkt gegen gram-positive und gram-negative Keime einschließlich Enterokokken, indol-positiven Proteus und Pseudomonas aeruginosa. Es erzielt peroral verabreicht sehr rasch therapeutisch wirksame Serum-

konzentrationen. Die Serumhalbwertszeit beträgt 120 bis 150 Minuten. Cefoperazon wird teilweise im Urin ausgeschieden (16 - 43 %) und führt zu hohen Konzentrationen in der Galle, die einige Stunden bestehen bleiben (MATSUBARA et al 1979).

FOSTER et al (1980) wählten für ihre Untersuchungen der Cefoperazon-Alkohol-Interaktion einen 24-jährigen Kaukasier von bester körperlicher Verfassung: Blutdruck 120/80, Ruhepuls 52, Körpertemperatur 98,6°F (oral gemessen) und Atemfrequenz von 14.

Anamnestisch wurde bei ihm keine Tablettenallergie oder ein Verdacht auf Alkoholmißbrauch festgestellt. Alle durchgeführten Laboruntersuchungen führten zu normalen Werten. Der Proband erhielt 1 und 2 g Cefoperazon i.v. innerhalb von 5 Minuten in 1-wöchentlichem Abstand und zeigte darauf keine Reaktion. Die vorher gefundenen Laborwerte wiesen auch 24 Stunden nach Gabe des Medikaments keine Abweichung von den Normalwerten auf.

In der 3. Versuchswoche trank der Proband 25 Stunden nach intravenöser Gabe von 3 g Cefoperazon 0,34 l Bier. Innerhalb von 15 Minuten trat Gesichtsf flush auf.

Nach weiteren 8 Stunden nahm er 0,68 l Bier zu sich. Er beobachtete wieder Gesichtsf flush, jedoch jetzt begleitet mit Tachykardie (Puls 130), Übelkeit und ziemlich starkem Kopfschmerz. Diese Symptome, die jenen bei der Disulfiram-Alkohol-Reaktion sehr ähnlich sind, klangen jedoch nach 1,5 bis 2 Stunden wieder ab.

Eine weitere Provokation mit einer geringen Biermenge (ungefähr 0,17 l Bier) nach weiteren 5 Stunden führte zu entsprechenden, wieder rasch abklingenden Reaktionen. Alle drei Trinktests enthielten einen ähnlichen Alkoholgehalt (4 Vol %). Ein weiterer Versuch

nach 60 Stunden führte zu keiner Reaktion mehr. Die Interaktionen zwischen Ethanol und Antibiotika wie Metronidazol, Chloramphenicol oder Cephalosporine sind vermutlich wie bei der Disulfiram-Alkohol-Reaktion auf eine Hemmung der Aldehyddehydrogenase zurückzuführen. Die hier beobachteten Reaktionen sind jedoch schwächer als die bei Disulfiram. Auch REEVES und DAVIES (1980) beobachteten eine Antabus-ähnliche Reaktion wie Tachykardie, Flush im Gesicht und auf den Schultern und Vergiftungsgefühl bei Probanden, die nach parenteraler Gabe von 1 oder 2 g Cefoperazon Alkohol zu sich nahmen. Diese Erscheinungen waren bis zu 48 Stunden nach Cefoperazon-Einnahme noch festzustellen. Die Autoren führen diese Alkoholunverträglichkeit auf eine hohe biliäre Ausscheidung zurück, was auch die geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen von Cefoperazon erklären würde. NEU und PRINCE (1980) und PORTIER et al (1980) beobachteten ebenfalls eine Alkoholunverträglichkeit nach einer Cephalosporingabe.

Von den genannten Autoren wird bei Gabe von Cephalosporinen und nachfolgendem Alkoholgenuß eine Reaktion im Sinne eines Antabus-Phänomens beobachtet: Auf zugrundeliegende Ursachen wie möglicherweise erhöhte Blut-Acetaldehydspiegel wird hingewiesen, jedoch nicht genauer darauf eingegangen. Weiterführende Untersuchungen in dieser Richtung sind demnach erforderlich.

D) Zusammenfassung

Der Alkoholmißbrauch nimmt mehr, als es allgemein vermutet wird, neben den modernen Rauschmitteln an Bedeutung zu. Mit großer Aktivität versucht man deshalb seit langem, die Wirkungen des Alkohols im Organismus zu klären.

Es war Aufgabe dieser Arbeit, Untersuchungen über den Acetaldehyd, dem primären Abbauprodukt des Ethanol, speziell über die Acetaldehydgehalte in Blut, Gehirn sowie im Liquor cerebrospinalis nach Alkoholgenuß zu beleuchten.

Insbesondere der Einfluß von Disulfiram, Calcium-carbimid, Chlorpropamid, Coprin und der Cephalosporine auf die Acetaldehydkonzentration sollte genauer aufgezeigt werden.

Die Thematik wurde besonders hinsichtlich der Frage "Alkoholismus oder Acetaldehydismus" erörtert. Bei der Beantwortung dieser Frage tritt der Acetaldehyd als Verbindung selbst als komplizierender Faktor in Erscheinung. Keine Bestimmungsmethode kann bis heute als ideal betrachtet werden. Die Head-Space-Gaschromatographie und die enzymatische Methode sind zwar zur Zeit am erfolgversprechendsten, nicht jedoch unbedingt zuverlässig, da bereits schon während der Gewinnung und der Behandlung der biologischen Probe Probleme auftreten.

Bei Alkoholgenuß und beim Alkoholiker kann nach dem Studium der Literatur mit erhöhten Blut-Acetaldehydspiegeln gerechnet werden. Man findet hierfür Werte von 10^{-2} bis $10^{-7}M$, wobei jedoch die meisten Arbeiten Konzentrationen um $10^{-5}M$ ansprechen. Umstritten sind noch die Acetaldehydkonzentrationen im Gehirn und im Liquor cerebrospinalis. Hier findet

man die widersprüchlichsten Angaben (vgl. TABAKOFF et al 1977 und LIN 1975) und daher noch keine sichere Aussage über die Bedeutung des Acetaldehyds hinsichtlich der neurologischen Symptome nach Alkoholgenuß, obwohl auch hierfür zahlreiche Hypothesen angegeben werden. Interessant ist die Rolle des Disulfiram, als dessen Wirkung erhöhte Acetaldehydgehalte nach Ethanolkonsum angenommen werden (u.a. HINE et al 1952, KLEIN und KORZIS 1958, COLDWELL et al 1971, TOTTMAR und MARCHER 1976). Es existieren aber auch Arbeiten, die keine gesteigerten Acetaldehydwerte feststellen konnten (MACHATA 1971). Eine weitere Verbindung, die in der Aversionstherapie von Nutzen sein mag, ist das Calciumcarbimid, das zusammen mit dem Ethanolgenuß auch die Acetaldehydkonzentrationen im Organismus zu steigern scheint.

Dagegen ist es noch völlig unklar, inwieweit der Chlorpropamid-Ethanol-Flush mit gesteigerten Blut-Acetaldehydspiegeln in Zusammenhang gebracht werden kann, auch ist der Zusammenhang zwischen dem Chlorpropamid-Ethanol-Flush und dem nicht-insulin-abhängigen Diabetes noch umstritten.

Bei der Untersuchung der Interaktionen von Coprin bzw. seiner Metaboliten mit Ethanol scheinen gesteigerte Acetaldehydkonzentrationen eine Bedeutung zu haben, zumindest wurden im Tierversuch erhöhte Blut-Acetaldehydspiegel gemessen. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf den Menschen muß jedoch mit Vorsicht betrachtet werden.

In der neueren Literatur wird auch auf eine Interaktion von Antibiotika, speziell den Cephalosporinen, mit Ethanol hingewiesen, die ebenfalls in erhöhten Blut-Acetaldehydkonzentrationen zum Ausdruck kommen sollte. Spezifische Untersuchungen über den Acet-

aldehydspiegel nach Gabe von Cephalosporinen und Ethanolgenuß sind noch nicht veröffentlicht.

Da eine große Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungen nach Ethanolkonsum mit jenen nach Acetaldehyd-Injektion besteht, mag der Acetaldehyd wohl als der verantwortliche Faktor agieren.

Die Ursachen für gesteigerte Acetaldehydspiegel sind besonders auf der Ebene der Enzymhemmung bzw. der Enzymaktivierung zu suchen, die entweder in einer vermehrten Bildung des Acetaldehyds oder in dessen gebremsten bzw. verminderten Abbaus resultieren.

Bei der mangelnden Übereinstimmung der verschiedenen Untersuchungen über die Acetaldehydspiegel im Organismus mögen die Auswahl der Probanden, ihr Gesundheitszustand, besonders aber die Intaktheit der Leber als Hauptorgan der Alkoholentgiftung sowie das individuelle Enzymmuster eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Auch ist noch nicht geklärt, ob erhöhte Acetaldehydwerte nur bei Leberschädigung vorliegen könnten.

Studien über typische und atypische Enzyme speziell aufgrund genetischer Eigenheiten und rassischer Unterschiede versuchen in dieser Richtung dem Problem auf die Spur zu kommen.

Auf die Frage "Alkoholismus oder Acetaldehydismus?" kann daher meiner Ansicht nach heute noch keine endgültige Antwort gegeben werden. Vor allem die Problematik der Acetaldehydkonzentrationen sowie seiner Wirkungen im Nervensystem gibt hierfür auch in Zukunft ein umfangreiches Betätigungsfeld für wissenschaftliche Forschungen.

Literaturverzeichnis

- Agarwal, D.P., Harada, S., Goedde, H.W.: Racial differences in biological sensitivity to ethanol. The role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase isozymes. *Alc. Clin. Expt. Res.* 5 (1981) 12 - 16
- Ammon, H.P.T., Estler, C.J., Heim, F.: Der Einfluß von Acetaldehyd auf Coenzym-A-Aktivität und Atmung von Leber und Hirnmitochondrien. *Biochem. Pharmacol.*, Oxford 16 (1967) 769 - 776, (zitiert nach Körber, H.: Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen, Inaugural Dissertation, Erlangen 1980)
- Ammon, H.P.T., Estler, C.J., Heim, F.: Inactivation of coenzym A by ethanol - 1. Acetaldehyde as mediator of the inactivation of coenzym A following the administration of ethanol in vivo. *Biochem. Pharmacol.*, Oxford 18 (1969) 29 - 33, (zitiert nach Körber, H.)
- Anthony, R.M., Graig A. Sutheimer, Sunshine, J.: Acetaldehyde, methanol and ethanol analysis by headspace gas chromatography. *Journal of Analytical Toxicology*, 4 (1980) 43 - 45
- Asmussen, E., Hald, J., Larsen, V.: *Acta Pharmacol.*, 4 (1948) 311 - 320, (zitiert nach Klein und Korzisz 1958)
- Barnett, A.H., Pyke, D.A.: Chlorpropamide Alcohol Flushing, *Lancet*, (1981) 222
- Bernt, E., Bergmeyer, H.U.: Acetaldehyd. Bestimmung mit Alkohol-Dehydrogenase aus Hefe; in: *Methoden der enzymatischen Analyse* (H.U. Bergmeyer, Hrsg.) 3. Auflage, Band 2, S. 1552 - 1557, Verlag Chemie, Weinheim 1974
- Bertler, A., Falck, B., Owman, C., Rosengren, E.: *Pharmac. Rev.* 18 (1966) 369 - 385
- Bivens, C., Feldmann, J.: Effect of ethanol and its metabolites on insulin secretion. *Quart. J. Stud. Alc.* 35 (1974) 635 - 648
- Black, S.: *Arch. Biochem. Biophys.* 34 (1951) 86
- Black, S.: in S.P. Colowick, Kaplan, N.O.: *Methods in Enzymology*. Academic Press, New York 1 (1955) 508

- Bloch, J., Lenhardt, A.: Advantages and disadvantages in strifting patients from tolbutamide to chlorpropamide. *Ann. New York Acad. Sc.* 74 (1959) 954 - 961
- Brien, J.F., Peachey, J.E., Rogers, B.J., Loomis, C.W.: A study of the calcium-carbimide-ethanol interaction in man. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 14 (1978a) 133 - 141
- Brien, J.F., Peachey, J.E., Loomis, C.W.: Intraindividual variability in the calcium-carbimide ethanol interaction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18 (1980) 199 - 205
- Brien, J.F., Loomis, Ch.W.: Gas-liquid chromatographic determination of ethanol and acetaldehyde in blood. *Clinica Chimica Acta* 87 (1978) 175 - 180
- Buddecke, E.: *Grundriß der Biochemie*. Berlin, New York (1974) 422
- Burbridge, T.N., Hine, C.N., Schick, A.F.: A simple spectrophotometric method for the determination of acetaldehyde in blood. *J. Lab. Clin. Med.* 35 (1950) 985 - 987
- Buris, L.: Vorträge Gent, 19.-23.8.1979: The changes of ADH isozymes in chronic alcohol addicts under detoxications cure
- Canessa, I., Valiente, S., Mella, I.: Clinical evaluation of chlorpropamide in diabetes mellitus. *Ann. New York Acad. Sc.* 74 (1959) 752 - 770
- Carulli, N., Manenti, F.: Microsomal oxidation of ethanol and the drug metabolizing system. *Studies in animals and man. Metabolic changes induced by alcohol*; edited by Martini and Bode, Berlin, Heidelberg, New York (1971) 93 - 100, (zitiert nach Körber)
- Casier, H., Polet, H.: Influence du disulfiram (antabus) sur le metabolisme de l'alcohol éthylique marque' chez la souris. *Arch. int. Pharmacodyn.* 113 (1958) 439 - 496
- Cederbaum, A.I., Lieber, C.S., Rubin, E.: The effect of acetaldehyde on mitochondrial function. *Arch. Biochem Biophys* 161 (1974b) 26 - 39
- Cederbaum, A.I., Lieber, C.S., Rubin, E.: Effects of chronic ethanol treatment on mitochondrial functions. *Arch. Biochem. Biophys* 165 (1974a) 560 - 569
- Cohen, G., MacNamee, D., Dembiec, D.: Elevation of blood acetaldehyde by pargyline during ethanol administration. *Biochemical Pharmacology* 24 (1975) 313 - 316

- Cohen, G., McNamee: On the absence of endogenous acetaldehyde in rat and mouse blood. Res. Com. in Chem. Path. and Pharmacol., 14 (1976) 36-41
- Cohen, G., Collins, M.: Alkaloids from catecholamines in adrenal tissue: possible role of alcoholism. Science 167 (1970) 1749 - 1751
- Cohen, G., Sinet, P.M., Heikkila, R.: Ethanol oxidation by rat brain *in vivo*. Alcoholism (NY) 4(4) (1980) 366 - 370
- Cohen, G.: An acetaldehyde artefact in studies of the interaction of ethanol with biogenic amine systems. The oxidation of ethanol by ascorbic acid. J. Neurochem. 29 (1977) 761 - 762
- Coldwell, B.B., Wiberg, G.S., Trenholm, H.L.: Some effects of ethanol on the toxicity and distribution of barbiturates in rats. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 48 (1970) 254 - 264
- Coldwell, B.B., Solomonraj, G., Trenholm, H.L., Wiberg, G.S.: The gas chromatographic estimation of ethanol, acetaldehyde and acetone in ethanol metabolism studies. Clinical Toxicology, 4 (1) (1971) 99 - 113
- Coldwell, B.B.: J. Pharm. Pharmacol. 21 (1963) 176
- Collins, J.M., Brown L.M.: Calcium carbimide - a new protective drug in alcoholism. Med. J. Aust. 1: (1960) 835 - 838, (zitiert nach Brien et al 1980)
- Collins, M., Bigdeli, M.: Tetrahydroisoquinolines *in vivo*. I. Rat brain formation of salsolinol, a condensation product of dopamine and acetaldehyde under certain conditions during ethanol intoxication. Life Sci. 16 (1975) 585 - 601
- Couchman, K.G., Crow, K.E.: Breath acetaldehyde levels after ethanol consumption. Advances in Experimental Medicine and Biology, 132 (1980) 451 - 457
- Dajani, R., Saheb, S.: A further insight into the metabolism of certain β -carbolines. Am. N.Y. Acad. Sci. 251 (1973) 120 - 123
- Davies, V.E., Walsh, M.J.: Alcohol, amines and alkaloids: a possible biochemical basis for alcohol addiction. Science 167 (1970) 1005 - 1007

- Davis, V.E.: Biological Aspects of Alcohol
(Roach, M.K., McIsaac, W.M., Creaven, P.J. eds.),
Univ. of Texas Press Austin (1971) 293 - 312
- Deitrich, R.A., Erwin, V.G.: Mechanism of the inhibition
of aldehyde dehydrogenase in vivo by disulfiram and
diethyldithiocarbamate. Molecular Pharmacology
7 (1970) 301 - 307
- Deitrich, R.A., Troxell, P.A., Worth, W.S., Erwin, V.G.:
Inhibition of aldehyde dehydrogenase in brain and
liver by cyanamide. Biochem. Pharmacol. 25 (1976)
2733 - 2737
- De la Torre, J.C.: Dynamics of Brain Monoamines,
Plenum Press New York (1972) 38 - 106
- Dembiec, D.
Elevation in blood acetaldehyde by pargyline during
ethanol administration, Biochem. Pharmacol.
24 (1975) 313 - 316
- Dembiec, D., MacNamee, D., Cohen, G.:
The effect of pargyline and other monoamine oxidase
inhibitors on blood acetaldehyde levels in ethanol-
intoxicated mice. The Journal of Pharmacology and
Experimental Therapeutics, 197 (1976) 58-59
- Dreyer, M., Kühman, I., Rüdiger, H.W., Bartelheimer, H.:
Der Chlorpropamid-Alkohol-Flush-Test: Keine Hilfe bei
der genetischen Beratung von Diabetikern.
Akt. Endokrinol. 1 (1980) 171
- Duritz, G., Truitt, E.B. Jr.: Importance of acetaldehyde
in the action of ethanol on brain norepinephrine and
5-hydroxytryptamine. Biochem. Pharmacol. 15 (1966)
711 - 721
- Duritz, G., Truitt, E.B. Jr.: A rapid method for the
simultaneous determination of acetaldehyde and
ethanol in blood using gas chromatography.
Quarterly J. of Studies on Alcohol, 25 (1964) 498 ff
- Egle, J., Hudgins, P., Lai, F.: Cardiovascular effects
of intravenous acetaldehyde and propionaldehyde in
the anesthetized rat. Toxicol. Appl. Pharmacol.
24 (1973) 636 - 644

- Elbel, H.: Blutalkohol, Thieme-Verlag Stuttgart (1956)
- Elenbaas, R.M. in Miller R.R. und Greenblatt, D.J., eds, Drug Therapy Reviews New York 2 (1979) 277
- Eriksson, C.J.P., Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 2283
- Eriksson, C.J.P., Sippel, H.W.: The distribution and metabolism of acetaldehyde in rats during ethanol oxidation-I. The Distribution of acetaldehyde in liver, brain, blood and breath, Biochemical Pharmacology, 26 (1977) 241 - 247
- Eriksson, C.J.P., Sippel, H.W., Forsander, O.A.: The Determination of Acetaldehyde in biological samples by head space gas chromatography. Analytical Biochemistry 80 (1977a) 116 - 127
- Eriksson, C.J.P.: Hepatic acetaldehyde metabolism during ethanol oxidation. Alcohol and aldehyde metabolizing systems (1977b) 285 ff
- Eriksson, C.J.P.,
The occurrence of acetaldehyde with human erythrocyte membrane proteins. Febs Letters 75 (1977)
binding in rat blood but noch in human blood. Febs Letters 75(1) (1977d) 205 ff
- Eriksson, C.J.P.: Problems and pitfalls in acetaldehyde determinations. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 4 (1980) 22-27
- Eriksson, C.J.P., Hillbom, M.E., Sovijärvi, A.R.A.: Difficulties in measuring human blood acetaldehyde concentrations during ethanol intoxication. Advances in Experimental medicine and biology. H. Begleiter, Plenum Press N.Y., 126 (1980) 439 ff
- Erwin, V.G., Deitrich, R.A.: Brain aldehyde dehydrogenase localisation, purification and properties. J. Biol. Chem. 241 (1966) 3533 - 3539
- Faiman, M.O., Artman, L., Haya, K.: Disulfiram distribution and elimination in the rat after oral and intraperitoneal administration. Alcoholism 4 (1980) 412 - 419
- Ferguson, J.K.W.: A new drug for alcoholism treatment. I. A new drug for the treatment of alcoholism. Can. Med. Assoc. J. 74 (1956) 793 - 795

- Fitzgerald, M.G., Gaddie, R., Malins, J.M.,
O'Sullivan, D.J.: Alcohol sensitivity in diabetics
receiving chlorpropamide. *Diabetes*, 11 (1962) 78
- Forsander, O.A.: Chemical changes of ethanol in the
body. *Int. J. Neurol.*, Montevideo, 9 (1974) 156 - 167
- Forsander, O.A.: Variations in the acetaldehyde level of
some tissues in hyper- and hypothyroid rats. *Adv.
Exp. Med. Biol.* 59 (1975) 139 - 148
- Forster, B.: *Dtsch. Z. ger. Med.* 45 (1956) 221 - 224,
(zitiert nach Klein u. Korzis 1958)
- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: *Allgemeine und
spezielle Pharmakologie und Toxikologie*,
Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich.
B.J.-Wissenschaftsverlag, 2. überarb. und erwei-
terte Auflage, Zürich (1977) 299 - 301, 641
- Foster, T.S., Raehl, C.L., Wilson, H.D.: *Am. J. Hosp.
Pharm.* 37 (1980) 858 - 859
- Freund, G., O'Hollaren, P.: Acetaldehyde concentration
in alveolar air following a standard dose of
ethanol in man. *J. Lipid Res.* 6 (1965) 471 - 477
- Freundt, K.J.: Verteilung und Stoffwechsel von Acet-
aldehyd im Blut. *Beitr. gerichtl. Med.* 27 (1970)
368 - 372
- Freundt, K.J., Netz, H.: Thiurams. Behaviour of blood
acetaldehyde in alcohol treated rats following
administration of thiurams. *Drug Res.* 27 (1977)
105 ff
- Fried, R., Baker, B.: Effects of dietary ethanol and
disulfiram metabolites in weanling rats.
Alcohol and aldehyde metabolizing systems,
3 (1977) 407, edit. by Thurman, R.G., Williamson,
R.D., Drott, H.R., Chance, B.

- Fukui, Y.: Gas chromatographic determination of acetaldehyde in expired air after ingestion of ethanol. *Ja. J. Leg. Med.* 23 (1969) 24 - 40
- Gaines, K.G., Salhany, J.M., Tuma, D.J., Sorrell, M.F.: Reaction of acetaldehyde with human erythrocyte membrane proteins. *Febs Letters* 75(1) (1977) 18
- Gajdos, A.: The metabolism of ethanol. Hepatic oxidation of ethanol. Its biochemical action in the liver. *Ann. Biol. Clin., Paris*, 32(5) (1974) 405 - 411
- Garcin, C. und Mitarbeiter:
Effect of prolonged pulmonary alcoholization upon liver and brain superoxide dismutase level and the activity of ethanol catabolizing dehydrogenases. 3. International Symposium on Alcohol and Aldehyde metabolizing Systems, Moreno 1979 Nr. 86
- Gee, A.H., Chaikoff, I.L.: *J. Biol. Chem.* 70 (1926) 151
- Gershman, H.: Acetaldehyde-ethanol exchange in vivo during ethanol oxidation. *J. of Biochemistry and Biophysics* 168 (1975) 327 - 330
- Goedde, H.W., Harada S., Agarwal, D.P.: Racial differences in alcohol sensitivity: a new hypothesis. *Hum. Genet.* 51 (1979) 331 - 334
- Goodwin, D.: Is alcoholism hereditary? Oxford Univ. Press, New York (1976) 37-39
- Gordon, B., Pikkarainen, P., Matsuzaki, S., Lieber, C.S.: The effect of chronic ethanol consumption on pathways of ethanol metabolism. 132 (1980) 475 - 481
- Greenfield, N.J., Pietruszko, R.: Two aldehyde dehydrogenases from human liver. Isolation via affinity chromatography and characterization of the isozymes. *Biochem. Biophys. Acta* 483 (1977) 35 - 45
- Griffiths, P.J., Littleton, J.M., Ortiz, A.:
Chronic administration of acetaldehyde to mice: behavioural and biochemical similarities with chronic ethanol administration Proceedings of the BPS 2nd^{4th}-Jan. 1974
- Grunnet, N.: Oxidation of acetaldehyde by rat-liver-mitochondria in relation to ethanol oxidation and the transport of reducing equivalents ..across the mitochondrial membrane. *Eur. J. Biochem.* 35 (1973) 236 - 243

- Guerri, C., Godfrey, W., Grisolina, S.: *Physiol. Chem. and Phys.* 8 (1976) 543
- Guerri, C., Grisolina, S.: Influence of prolonged ethanol intake on the levels and turnover of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 126 (1980) 365 - 384, Biological effects of alcohol, H. Begleiter New York, Plenum Press
- Hald, J., Jacobsen, E.: The formation of acetaldehyde in the organism after ingestion of antabuse (tetraethylthiuramdisulfide) and alcohol. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 4 (1948) 305 - 310
- Hald, J., Jacobsen, E., Larsen, V.: *Acta pharmacol.* 5 (1949) 179 - 188 (zitiert nach Klein und Korzis 1958)
- Hald, J., Jacobsen, E.: A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol. *Lancet* 255 (1948) 1001 - 1004
- Haley, T.J.: *Drug. Metab. Res.*, 9 (1979) 315
- Hammarskjöld, S.: *Svenska Lakartidningen*, 40 (1943) 2813
- Handovsky, H.: *Compt rend, Soc. biol.*, 120 (1935) 1357
- Hansten, P.D.: *Drug interactions*, 4th ed Philadelphia, Lea and Febinger 1979
- Harada, S., Agarwal, D.P., Goedde, H.W.: Isozyme variations in acetaldehyde dehydrogenase (E.C.1.2.1.3.) in human tissues. *Hum. Genet.* 44 (1978) 181 - 185
- Harada, S., Agarwal, P.D., Goedde, H.W.: Electrophoretic and biochemical studies of human aldehyde dehydrogenase isozymes in various tissues. *Life Sciences* 26 (1980a) 1773 - 1780
- Harada, S., Agarwal, D.P., Goedde, H.W.: Isozymes of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in Japanese and their role in alcohol sensitivity *Advances in Exp. Med. and Biol.* 132 (1980b) 31 - 39, Hrsg.: R.G. Thurman, New York, Plenum Press
- Harada, S., Misawa, S., Agarwal, D.P., Goedde, H.W.: Liver alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in the Japanese: isozyme variation and its possible role in alcohol intoxication. *Am. J. Hum. Genet.* 32 (1980c) 8 - 15

- Hassinen, J.E., Härkönen, M.H.A., Ylikahri, R.H.:
Metabolic effects of acetaldehyde in the intact rat
brain cortex and its subcellular fractions.
Brain Res. 70 (1974) 301 - 312
- Hasumura, Y.: Acetaldehyde oxidation by hepatic
mitochondria: decrease after chronic ethanol
consumption. Science 189 (1975) 727
- Hatfield, G.M., Schaumberg, J.P.: Cloydia 38 (1975) 489
- Haunt, G.L., De Duve, C.: Subcellular distribution of
D-amino-acid oxidase and catalase in rat brain.
J. Neurochem. 26 (1976) 749 - 759
- Hempel J.D., Vallari, R.C., Pietruszko, R.: On the
interactions of human liver aldehyde dehydrogenase
E₁ isoenzyme with disulfiram and iodoacetamide.
Advances in experimental medicine and Biology,
132 (1980a) 41
- Hempel, J.D., Pietruszko, R.: The nature of the inter-
action between disulfiram and human liver ALDH
E₁ isozyme. 14 (1980b) 579
- Hill, S.Y., Goodwin, D.W., Cadoret, R., Osterland, K.,
Doner, S.M.: J. Stud. Alcohol 36 (1975) 981
(zitirt in Schuckit und Raynes 1979)
- Himwich, H.E.: The physiology of alcohol. J. Am. M.
Ass., Chicago, 163 (1957) 545
- Hine, Ch.H., Burbridge, Th.N., Macklin, E.A., Anderson, H.H.,
Simon, A.: Some Aspects of the human pharmacology of
tetraethylthiuramdisulphide (Antabus)-alcohol
reactions. Human Pharmacology of Antabus-Alcohol-
Reactions, (1952) 317 - 325
- Holzer, H., Holzer, E., Schulz, G.: Biochem. Z. (1955)
326 - 385 (zitirt nach Bergmeyer 1974)
- Hultman, E.: Metabolism of alcohol. Acta Anaesthesiol.
Scand. (Suppl.), Aarhus 55 (1975) 58 - 65
- Inoue, K., Ohbora, Y., Yamasawa, K.: Metabolism of
acetaldehyde by human erythrocytes. Life Sciennes
23 (1978) 179 - 184
- Inoue, K., Nishimukai, H., Yamasawa, K.:
Purification and partial characterization of aldehyde
dehydrogenase from human erythrocytes. Biochimica et
Biophysica Acta, 569 (1979) 117 - 123

- Inoue, K., Lindros, K.O.: Subcellular Distribution of human brain ALDH. Alkon Keskuslaboratorio, Report 7832, 1/6 1981, submitted for Publication in Journal of Neurochemistry 1981
- Jacobsen, E.: Quart. J. Studies Alcohol 13 (1952) 16 - 26 (zitiert nach Klein und Korzis 1958)
- Jenkins, W.J., Peters, T.J.: Selectively reduced hepatic acetaldehyde dehydrogenase in alcoholics. The Lancet, (1980) 620 - 629
- Jerntorp, P., Ohlin, H., Bergaström, B., Almer, L.D.: Elevation of plasma-acetaldehyde- the first metabolic step in CPAF? Diabetologica 19 (1980) 286 (abstr.)
- Kaij, L.: Alcoholism in Twins (Almqvist and Wiksell, Stockholm 1960), (zitiert in Schuckit und Raynes 1979)
- Kalant, H.: Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol: effects on biological membranes. In: Wartburg, J.P.v. (Hrsg.): The Biology of Alcoholism, Plenum Press, New York (1971) 1 - 62
- Kiessling, K.H.: The effect of acetaldehyde on rat brain mitochondria and its occurrence in brain after alcohol injection. Exp. Cell. Res. 27 (1962) 367 - 368, 26 (1962) 432 - 434
- Kitson, T.M.: The disulfiram-ethanol reaction; a review. J. Stud. Alcohol, 38 (1977) 96 - 113
- Kitson, T.M.: 2,2'-dithiodipyridine activates aldehyde dehydrogenase and protects the enzyme against inactivation by disulfiram. Biochem. J. 183 (1979) 751 - 753
- Klein, H., Korzis, J.: Der Acetaldehydgehalt des menschlichen Blutes, Medizinische 9 (1958) 345
- Klein, J.R.: Archs. Biochem., 8 (1945) 421 - 424, (zitiert nach Sippel 1974)
- Koelsch, F.: Über neuartige Erkrankungen in Kalkstickstoffbetrieben. Münch. med. Wschr. 35 (1914) 1816 - 1870
- Köbberling, J., Bengsch, N., Brüggeboes, B., Schwarck, H., Tillil, H., Weber, M.: The chlorpropamide alcohol flush. Lack of specificity for familial non-insulin dependent diabetes. Diabetologica 19 (1980) 359 - 363

- Körber, H.: Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen, Dissertation, Erlangen (1980)
- Koivula, T.: Subcellular distribution and characterization of human liver aldehyde dehydrogenase fractions. Life Sciences 16 (1975) 1563 - 1570
- Koivula, T., Turner, A.J., Koivusalo, M., Pispä, J., Huttunen, M.: Subcellular and perisynaptic distribution of rat brain aldehyde dehydrogenase activity. J. Neurochem. (1981) 83 - 89
- Kopun, M., Propping, P.: The kinetics of ethanol absorption and elimination in twins and supplementary repetitive experiments in singleton subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin 11 (1977) 337 - 344
- Korsten, M.A., Matsuzaki, S., Feinman, L., Lieber, C.H.: High blood acetaldehyde levels after ethanol administration. N. Engl. J. Med., 292 (1975) 386 - 389
- Kwentus, J., Major, L.F.: Disulfiram in the treatment of alcoholism, a review. Journal of Studies on Alcohol 40(5) (1979) 428 - 446
- Lahti, R.: Alcohol, aldehydes and biogenic amines. Adv. Exp. Med. Biol., 56 (1975) 239 - 253
- Lahti, R.A., Majchrowicz, E.: Life Sci. 6 (1967) 1399, Biochem. Pharmacol. 18 (1969) 7 - 15, 535
- Lake, C.R., Major, L.F., Ziegler, M.G., Kopin, I.J.: Increased sympathetic nervous system activity in alcoholic patients treated with disulfiram. Am. J. Psychiat. 134 (1977) 1411 - 1414
- Leslie, R.D., Pyke, D.A.: Chlorpropamide-alcohol flushing: a dominantly inherited trait associated with diabetes. British Medical Journal 2 (1978) 1519 - 1521
- Leslie, R.D., Pyke, D.A., Stubbs, W.A.: Sensitivity to enkephalin as a cause of non-insulin dependent diabetes. Lancet Saturday 17, February 1979, 341-343
- Lester, D.A., Conway, J., Mann, N.M.: Quart. J. Studies Alcohol 13 (1952) 1 - 8, (zitiert nach Klein und Korzis 1958)

- Lieber, C.S., De-Carli, L.M.: Hepatic microsomal ethanol oxidizing systems, In vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *J. Biol. Chem.* 245 (1970) 2505 - 2512
- Lieber, C.S., De-Carli, L.M.: The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing systems (MEOS) for ethanol oxidation in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181 (1972) 279 - 287
- Lieber, C.S.: The metabolism of alcohol. *Scientific American* 234(3) (1976) 3 - 11
- Lieber, C.S., De-Carli, L.M.:
Effect of chronic alcohol consumption on ethanol and acetaldehyde metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 59 (1975) 185 - 227
- Lieber, Ch.S.: The metabolism of alcohol. *Scientific American* 234 (1976) 25 - 33
- Lin, D.C.: Brain and blood levels of ethanol and acetaldehyde in strains of mice with different preferences for ethanol. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 11(3) (1975) 365 - 369
- Lindros, K.O., Koivula, T., Eriksson, P.C.J.: Acetaldehyde levels during ethanol oxidation: a diet induced change and its relation to liver aldehyde dehydrogenases and redox states. *Life Sci.* 17 (1975) 1589 - 1598
- Lindros, K.O., Hillbom, M.E.: Acetaldehyde in cerebrospinal fluid: its near-absence in ethanol intoxicated alcoholics. *Medical Biology* 57(4) (1979) 246 - 247
- Lindros, K.O., Stowell, A., Pikkarainen, P., Salaspuro, M.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 13 (1980) 114 - 124
- Lionetti, F.J., Fortier, L.N., Jedziniak, J.A.: Acetaldehyde, a product of deoxynucleotide metabolism in human erythrocyte. *Ghosts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 116 (1964) 1080
- Littleton, J., Griffiths, P., Ortiz, A.: The induction of ethanol dependence and the ethanol withdrawal syndrome: the effects of pyrazole. *J. Pharm. Pharmac.* 26 (1974) 81 - 91

- Lüben, V., Post, D., Grüner, O.: Gaschromatographische Untersuchungen zum Vorkommen des Acetaldehyds in Blutproben. Blutalkohol 9 (1972) 465 - 472
- Lundquist, F.: Enzymic determination of acetaldehyde in blood. Biochem., 68 (1958) 172 - 176
- Lundquist, F., Wolters, H.: The kinetics of alcohol elimination in man. Acta Pharmacol., 14 (1958) 265 - 289
- Lundquist, F., Tygstrup, N., Winkler, K., Mellemegaard, K., Munck-Petersen, S.: Ethanol as an energy producing substrate in the liver. In: Martini (Hrsg.): Metabolic Changes Induced by Ethanol. Berlin, Heidelberg, New York (1971) 138
- Lundquist, F.: Acetaldehyd. Bestimmung mit Aldehyd-Dehydrogenase in: Bergmeyer 2. Auflage (1974) 1467-1471
- Machata, G.: Fortschritte bei der Bestimmung des Blutalkohols. Beitr. gerichtl. Med., 28 (1971) 340 - 345
- Machata, G., Prokop, L.: Alkoholabbau und Acetaldehyd. Blutalkohol 8 (1971) 281 - 284
- Majchrowicz, E., Mendelson, J.H.: Blood concentrations of acetaldehyde and ethanol in chronic alcoholics, Sciences 168 (1970) 1100 - 1102
- Major, L.F., Fogar, P.F.: Ann. Intern. Med. 88 (1978) 53
- Marjanen, L.: Intracellular localization of aldehyde dehydrogenase in rat liver. Biochem. J. 127 (1972) 633 - 639
- Matsubara, N., Minami, S., Muraoka, T.: In vitro antibacterial activity of cefoperazone (T-1551), a new semisynthetic cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother 16 (1979) 731 - 735
- Mendelson, J.H.: Biologic concomitants of alcoholism. New Engl. Journal of Medicine 283 (1970) 24 - 32, 71 - 72
- Mendenhall, C.C.
Simple rapid and sensitive method for the simultaneous quantitation of ethanol and acetaldehyde in biological materials using headspace-gaschromatography. J. Chromatogr. 190 (1980) 197 - 200

- Mezey, E., Tobon, F.: Rates of ethanol clearance and activities of the ethanol-oxidizing enzymes in chronic alcoholic patients. *Gastroenterology* 61 (1971) 707 - 715
- McCloy, R., Prancan, A., Nakano, J.: Effects of acetaldehyde on the systemic pulmonary and regional circulations. *Cardiovasc. Res.* 8 (1974) 216 - 226 (zitiert nach Zapfe, G.: Ein Beitrag zum Metabolismus und zur Pharmakodynamik des Acetaldehyds, Inaugural-Dissertation, Erlangen 1980)
- Mizoi, Y., Tatsuno, I.Y., Kajima, T., Fujiwara, S., Adachi, I., Hishida, S.: Relationship between facial flushing and blood acetaldehyde levels after ethanol intake. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 10 (1979) 303 - 311
- Mizoi, Y., Hishida, S., Ijiri, I., Maruyama, J., Asakura, S., Kijima T., Okada, T., Adachi, J.: Individual differences in blood and breath acetaldehyde levels and .. *Alcoholism NY* 4(4) (1980) 354 - 360
- Mukherji, B., Kashiki, Y., Ohyanagi, H., Sloviter, H.: Metabolism of ethanol and acetaldehyde in the isolated perfused rat brain. *J. Neurochem.* 24 (1975) 841 - 843
- McKenna, O., Arnold, G., Holtzman, E.: Microperoxisome distribution in the CNS. *Brain Res.* 117 (1976) 181 - 194
- Nakano, J., Gin, A.C., Nakano, S.K.: Effects of disulfiram on cardio-vascular responses to acetaldehyde and ethanol in dogs. *Q. J. Stud. Alcohol*, 35 (1974) 620 - 634
- Neu, H.C., Prince, A.S.: Interaction between moxalactam and alcohol. *Lancet* 422 (1980)
- Nguyen, M., Gailis, L.: Effect of acetaldehyde on the isolated, non-working guinea pig heart, independence of the coronary flow increase from changes in heart rate and oxygen consumption. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 52 (1974) 602 - 612, (zitiert nach G. Zapfe 1980)

- Nijm, W P., Borge, G.F., Oritano, Th., Teas, G., Goldfarb, C., Collins, M.A.: Lack of evidence for sustained blood-acetaldehyde-concentrations during alcohol detoxification. Res. Com. in Chem. Pathol. u. Pharmacol. 20 (1) (1978) 187 - 190
- Nishikimi, M., Rao, N.A., Yagi, K.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 46 (2) (1972) 849 - 854
- Nora, P.: Lancet, 2 (1977) 664
- Ortiz, A., Griffiths, P., Littleton, J.: A comparison of the effects of chronic administration of ethanol and acetaldehyde to mice: evidence for a role of acetaldehyde in ethanol dependence. J. Pharm. Pharmacol. 26 (1974) 249 - 260
- Peachey, J.E. und Mitarbeiter: Lancet 1 (1981) 943 - 944
- Perman, E.S.: Studies on the antabuse-alcohol reaction in rabbits. Acta Physiol. Scand. 55 (1962) 41 - 46
- Petersen, D.R., Collins, A.C., Deitrich, R.A.: Role of liver cytosolic aldehyde dehydrogenase isozymes in control of blood acetaldehyde concentrations. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 201(2) (1977) 471 - 481
- Petroni, N.C., Cardoni, A.A.: Clin. Toxicol. 14 (1979) 407
- Pettersson, H., Kiessling, K.H.: Acetaldehyde occurrence in cerebrospinal fluid and its dependence on the blood level and on aldehyde dehydrogenase inhibitors. Alcohol and aldehyde metabolizing systems, Begleiter, Plenum Press, 3 (1977) 521 - 527
- Pietruszko, R., Reed, D.M., Vallari, R.C., Major, C.F., Saini, N., Hawley, R.J.: Brain aldehyde dehydrogenase in human alcoholics and controls. Alcoholism 5 (1981) 78 - 84

- Pikkarainen, P.H., Salaspuro, M.P., Lieber, L.S.:
A method for the determination of "free" acet-
aldehyde in plasma. *Alcsm. clin. exp. Res.*, NY,
3 (1979) 259 - 261
- Pikkarainen, P.H., Baraona, E., Seitz, H., Lieber, C.S.:
Breath acetaldehyde: evidence of acetaldehyde production
by oropharynx microflora and by lung microsomes.
Advances in Experimental Medicine and Biology,
132 (1980) 469
- Portier, H., Chalopin, J.M., Freysz, M., Tanter, Y.:
Interaction between cephalosporins and alcohol.
Lancet (1980) 263
- Pyke, D.A., Leslie, R.D.: Chlorpropamide-alcohol-
flushing: a definition of its relation to non-
insulin-dependent diabetes. *British Medical Journal*
2 (1978) 1521 - 1522
- Raby, K.: Relation of blood acetaldehyde level to clinical
symptoms in the disulfiram-alcohol-reaction.
Q. J. Stud. Alcohol, 15 (1954) 21 - 32
- Rahwan, R., O'Neill, P., Miller, D.: Differential secre-
tion of acetaldehyde and tetraisoquinolines from the
bovine adrenal medulla. *Life Sci.* 14 (1974)
1927 - 1938
- Raskin, N.H., Sokoloff, L.: Alcoholdehydrogenase in rat
brain and liver. *J. Neurochem*, 17 (1970) 1677 - 1687
- Raskin, N.H., Sokoloff, L.: *J. Neurochem.* 19 (1972)
273 - 282
- Raskin, N.H.: Alcoholism or acetaldehydism? *New Engl.*
Journal of Medicine (1975) 422 - 423
- Rawat, A.K.: Effects of fructose and other substances
on ethanol and acetaldehyde-metabolism in man.
Res. Com. in Chemical Pathology and Pharmacology
16(2) (1977) 281 ff
- Reed, T.E., Kalant, H., Gibbins, R.J., Kapur, B.M.,
Rankin, J.G.: Alcohol and acetaldehyde metabolism
in caucasians, chinese and amerinds. *Canadian Medical*
Association Journal, Toronto, 115 (1976) 851 - 855
- Reeves, D.S., Davies, A.J.: Antabuse effect with
cephalosporins. *The Lancet*, (1980) 540
- Reisberg, B., Nero, J.: *Ment. Dis.* 1966 (1978) 607

- Reynier, M.: Pyrazole inhibition and kinetic studies of ethanol and retinol oxidation catalyzed by rat liver alcohol dehydrogenase. *Acta Chem. Scand.* 23 (1969) 1119 - 1129
- Ridge J.W.: The metabolism of acetaldehyde by the brain in vivo. *Biochem. J.* 88 (1963) 95 - 100
- Roach, M.K., Creaven, P.J.: A micromethod for the determination of acetaldehyde and ethanol in blood. *Clin. Chim. Acta* 21 (1968) 275 - 278
- Römpf, H., Schurz, J.: *Chemische Zaubertränke, Anregung und Genuß - Rausch und Sucht.* 7. Auflage, Kosmos, Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart (1972) 53
- Rutstein, D.: *N. Engl. J. Med.* 298 (1978) 1140
(zitiert in Schuckit und Raynes 1979)
- Salcedo, I., Borges, F.: The clinical results of the treatment of diabetes mellitus with chlorpropamide. *Ann. New York Acad. Sc.* 74 (1959) 891 - 899
- Sanny, C.G., Weiner, A.: Interaction of disulfiram with horse liver aldehyde dehydrogenase by disulfiram, possible relation to the disulfiram-ethanol-reaction. *Alcohol and Aldehyde metabolizing systems.* Begleiter, Plenum Press, 2 (1977) 167 - 173
- Sauter, A.M., Boss D., Wartburg, J.P.v.: Reevaluation of the disulfiram-alcohol reaction in man. *Journal of Studies on Alcohol* 38(9) (1977), 1680-1695
- Sauter, A.M., Wiegrebe, C.: Determination of disulfiram and its metabolites in human blood. *Arzneimittel-Forschung*, 26 (1976) 173 ff
- Schneider, R.: Effects of length of exposure to and concentration of acetaldehyde on the release of catecholamines. *Biochem. Pharmacol.* 23 (1974) 223-239
- Schreiber, S., Oratz, M., Rothschild, M., Reff, F., Evans, C.: Alcoholic cardiomyopathy II. The inhibition on cardiac microsomal protein synthesis by acetaldehyde. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 6 (1974) 201 - 213, (zitiert nach Zapfe 1980)
- Schreiber, S., Oratz, M., Rothschild, M.: Alcoholic cardiomyopathy: the effect of ethanol and acetaldehyde on cardiac protein synthesis. *Recent Adv. Stud. Cardiac Struct. Metab.* 7 (1975) 431 - 442, (zitiert nach G. Zapfe 1980)
- Schuckit, M.A., Goodwin, D., Winokur, G.: *Am. J. Psychiatry* 128 (1972) 1132, (zitiert in Schuckit und Raynes 1979)

- Schuckit, M.A., Raynes, V.: Ethanol Ingestion: Differences in blood acetaldehyde concentrations in relatives of alcoholics and controls. *Science* 203 (1979) 54 - 55
- Schulman, M.P., Zurek, R., Westerfield, W.W.: The pathway of alcohol metabolism. *Alcoholism NYJ.*, Washington, New York, (1957) 29 - 37
- Siegenthaler, W.: *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart 1979, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage
- Signorelli, S.: Tolerance for alcohol in patients on chlorpropamide. *Ann. New York, Acad. Sc.* 74 (1959) 900 - 903
- Sippel, H.W.: Non-enzymatic ethanol-oxidation in biological extracts. *Acta Chem. Scand.* 27 (1973) 541 - 550
- Sippel, H.W.: The acetaldehyde content in rat brain during ethanol metabolism. *J. Neurochem.* 23 (1974) 451 - 452
- Sharkawi, M.: Inhibition of alcohol dehydrogenase by disulfiram, possible relation to the disulfiram-ethanol-reaction. *Life Sci.* 27(21) (1980) 1939 - 1945
- Smith, G., Gitlow, A.: Effect of disulfiram and ethanol on the catabolism of norepinephrine in man. *Biochemical Factors in Alcoholism*. edit. by Roger P. Maichal, Pergamon Press (1967) 53 - 59
- Söll, F.: *Laboruntersuchungen zur Cyanamid-Wirkung*. Inaugural-Dissertation, Erlangen (1980)
- Solms, H.: *Schweiz. med. Wschr.* 81 (1951) 343 - 348
- Sorensen, S.C., Mattison, K.W.: *Lancet* 2 (1979) 688
- Stevens, V.J., Fantl, W.J., Newman, C.B., Sims, R.V., Cerami, A., Peterson, C.M.: Acetaldehyde adducts with hemoglobin. *J. Clin. Invest.* 67 (1981) 361
- Stevens, V., Hemoglobin adducts with acetaldehyde. *Lab. Med. Biochem.*, Rochefeller Univer. New York, 10021 USA
- Stotz, E.: A colorimetric determination of acetaldehyde in blood. *J. Biol. Chem.* 148 (1943) 585 - 591

- Stowell, A.R., Greenway, R.M., Batt, R.D.:
Acetaldehyde formation during deproteinization of
human blood samples containing ethanol. *Biochemical
Medicine*, 18 (1977) 392 - 401
- Stowell, A.R., Crow, K.E., Greenway, R.M., Batt, R.D.:
Determination of acetaldehyde in blood using
automated distillation and fluorometry. *Anal.
Biochem.* 84 (1978) 384 - 392
- Stowell, A.R., Hillbom, M., Salaspuro, M., Lindros, K.O.:
An improved method for the determination of acet-
aldehyde in human blood with minimal ethanol
interference. Report 7753/79 (1979)
- Stowell, A.R., Lindros, K.O. Salaspuro, M.P.:
Breath and blood acetaldehyde concentrations and
their correlation during normal and calcium-
carbimide-modified ethanol oxidation in man.
Biochemical Pharmacology 29 (1980a) 783 - 787
- Stowell, A., Hillbom, M., Salaspuro, M., Lindros, K.O.:
Low acetaldehyde levels in blood, breath and
cerebrospinal fluid of intoxicated humans as
assayed by improved methods, *Advances in Experi-
mental Medicine and Biology*,
Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems-IV
ed. R.G. Thurman, New York, 132 (1980b) 635 - 645
- Stowell, A.R., Crow, K.E., Couchman, K.G.
Batt, R.D.:
Acetaldehyde levels in peripheral venous blood
and breath of human volunteers. *Advances in ..
Alcohol and aldehyde metabolizing systems*,
Begleiter 126 (1980c) 426 - 438

- Strakosch, C.R., Jefferys, D.B., Keen, H.: Blockade of chlorpropamide alcohol flush by aspirin. *Lancet*, 2, (1980) 394 ff
- Strömme, F.: *J. Biochem. Pharmacol.* 15 (1966) 287
- Supniewsky, J.V.: *J. Biol. Chem.* 70 (1926) 13
- Tabakoff, B., Ungar, F., Alivisatos, S.G.A.:
Aldehyde derivatives of indolamines and the enhancement of their binding onto brain makromolecules by phenobarbital and acetaldehyde. *Nature New Biology* 238 (1972), 126 - 128
- Tabakoff, B., Anderson, R.A., Ritzmann, R.F.:
Brain acetaldehyde after ethanol administration. *Biochemical Pharmacology* 25 (1976) 1305 - 1309
- Tabakoff, B., Anderson, R.A., Ritzmann, R.F.: Ethanol and acetaldehyde metabolism during ethanol consumption. Alcohol and acetaldehyde metabolizing systems, Begleiter, Plenum Press, (1977) 554 - 565
- Teschke, R., Matsuzaki, S., Ohnishi, K., DeCarli, L.M., Lieber, C.S.: Microsomal ethanol oxidizing systems (MEOS): Current status of its characterization and its role. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1 (1977) 86
- Tong, T.G., Benowitz, N.L., Kreek, M.J.: Methadone-disulfiram interaction during methadone maintenance. *Journal of clinical Pharmacology* 20(8-9) (1980) 506 - 513
- Tottmar, S.O.C., Petterson, H., Kiessling, K.H.: The subcellular distribution and properties of aldehyde dehydrogenase in rat liver. *Biochem. Journal* 135 (1973) 577 - 586
- Tottmar, S.O.C., Petterson, H., Kiessling, K.H.: (eds. Thurman, R.G., Yonetani, T., Williamson, J.R., Chance, B.) Academic Press, New York (1974) 147 ff
- Tottmar, S.O.C., Marchner, H.: Disulfiram as a tool in studies on the metabolism of acetaldehyde in rats. *Acta Pharmacol. et toxicol.* 38 (1976) 366 - 375
- Tottmar, S.O.C., Lindberg, P.: *Acta Pharmacol. Toxicol.* 40 (1977) 476

- Tottmar, O., Marchner, H., Lindberg, P.: Inhibition of rat-liver aldehyde dehydrogenases in vitro and in vivo by disulfiram, cyanamide and the alcohol-sensitizing compound coprine. in: Alcohol and Aldehyde metabolizing systems Enzymology and subcellular organelles. Thurman et al NY, 2 (1977a) 203 - 213
- Tottmar, O.
Determination of acetaldehyde in rat blood by the use of rat liver aldehyde dehydrogenase. Analytical Biochemistry 91 (1978) 241 - 249
- Truitt, E.B.Jr., Walsh, M.J.: The role of acetaldehyde in the actions of ethanol. in: Kissin, B., Begleiter, H. (eds.), Biochemistry, Plenum Press, New York, 1 (1971) 161 - 195
- Tsukamoto, S.: Studies on the distribution and the metabolism of alcohol in various internal organs and bodyfluid. 2. Distribution of ethanol and acetaldehyde in organs and humors of the guinea pig. Japan. J. Stud. Alcohol 7 (1972) 168 - 175
- Verell, E.S., Passanati, G.T., Lee, C.H.: Impairment of drug metabolism by disulfiram in man. Clin. Pharmacol. Therap. 12 (1971) 785
- Vesolo, D., Passonneau J.V., Veech, R.L.: J. Neurochem. 19 (1972) 2679 - 2686, (zitiert nach Raskin und Sokoloff 1972)
- Vestal, R.E., McGuire, E.A., Tobin, J.D., Andres, R., Norris, A.H., Mezey, E.: Aging and ethanol metabolism. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 21 (1977) 343 - 354
- Walsh, M.J.: Role of acetaldehyde in the interactions of ethanol with neuroamines. Biological Aspects of Alcohol. Edited by Roach, M.K., McIsaac, W.M., Creaven, D.J. Texas, University of Texas Press, (1971) 233 - 254
- Wartburg, J.P.v., Papenberg, J., Aebi, H.: An atypical human alcohol dehydrogenase. Canad. J. Biochem. 43 (1965) 889 - 898

- Wartburg, J.P.v., Schürch, P.M.: The metabolism of alcohol in normals and alcoholics: enzymes. In: Wartburg, J.P.v. (Hrsg.): The Biology of Alcoholism. Plenum Press, New York, (1971) 63 - 102
- Wartburg, J.P.v., Ris, M.M.: Determination of acet-aldehyde in human blood. *Experientia*, 35 (1979) 1682
- Westerfield, W.W.: The intermediary metabolism of alcohol. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, 9 (1961) 426 - 431
- Williams, E.E., Effects of alcohol. in: *J. of American Medical Association* 109 (1937) 1472 - 1473
- Wilson, A., Davidson, W.J., Blanchard, R.: Disulfiram Implantation. A trial using placebo implants and two types of controls *Journal of Studies on Alcohol* 41(5) (1980) 429 - 438
- Winokur, G., Reich, T., Rimmer, J., Pitts, F.N.: *Arch. Gen. Psychiatry* 23 (1970) 104, (zitiert in Schuckit und Raynes 1979)
- Winterbourn, C.C., McGrath, B.M., Carrell, R.W.: Reactions involving superoxide and normal and unstable haemoglobins. *Biochem. J.* 155 (1976) 493 - 502
- Wiseman, J.S., Abeles, R.H.: Mechanism of inhibition of aldehyde dehydrogenase by cyclopropanon hydrate and the mushroom toxin coprine. *Biochemistry* 18(3) (1979) 427 - 435
- Woolley, B., Devenyi, P.: Acute disulfiram overdose. *J. Stud. Alcohol* 41(7) (1980) 740 - 743
- Zapfe, G.: Ein Beitrag zum Metabolismus und zur Pharmakokinetik des Acetaldehyds, Dissertation, Erlangen 1980
- Zeiner, A.R., Paredes, A., Christensen, H.: The role of acetaldehyde in mediating reactivity to an acute dose of ethanol among different racial groups. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 3 (1979) 11 - 18

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H.B. Wermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin, für die Möglichkeit, an seinem Institut arbeiten zu können, meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. G. Machbert danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas. Durch zahlreiche Anregungen und Hinweise sowie stete Gesprächsbereitschaft unterstützte er mich während der Arbeit.

Lebenslauf

Luise Maria S ü ß , geb. am 2.6.1956 in Erding
als erstes Kind der Schneidermeisterseheleute
Adolf und Rosa Süß, geb. Schreiner.

Volksschuleintritt 1962.

Besuch der Mädchenrealschule in Erding-Hl. Blut von
1968 - 1972.

Eintritt in die Übergangsklasse der Salvatorrealschule
in München 1972.

Übertritt in das math.-naturwissenschaftliche Gymnasium
in Erding 1973.

Abitur 1976.

Studium der Rechtswissenschaften an der Ludwig-
Maximilians-Universität München von 1976 - 1977.

Beginn des Studiums der Zahnmedizin in Marburg / Lahn
im Wintersemester 1977.

Studium der Zahnmedizin in Erlangen von Wintersemester
1978 - Wintersemester 1982, Abschluß des Studiums mit
dem Staatsexamen im Januar 1983.

Seit 1. August 1983 tätig als Ausbildungsassistentenzahn-
ärztin in der Praxis Zahnarzt L. Gmeiner in Bad Aibling.

